

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMCIVREE 10 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 10 mg setmelanotide.

Elke flacon bevat 10 mg setmelanotide in 1 ml oplossing voor injectie.

Hulpstof(fen) met bekend effect

1 ml oplossing bevat 10 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere tot enigszins opalescente, kleurloze tot enigszins gekleurde oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IMCIVREE is geïndiceerd voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigd(e) Bardet-Biedl syndroom (BBS), ‘loss-of-function’ biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

IMCIVREE dient te worden voorgeschreven en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met obesitas met onderliggende genetische etiologie.

Dosering

POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1- en LEPR-deficiëntie

Volwassen patiënten en kinderen vanaf 12 jaar

Voor volwassenen en kinderen van 12 tot en met 17 jaar oud is de aanvangsdosis 1 mg eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 2 weken. Als setmelanotide goed wordt verdragen (zie rubriek 4.4) kan de dosis na 2 weken worden verhoogd tot eenmaal daags 2 mg via subcutane injectie (tabel 1). Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij deze patiënten de dosis van 1 mg eenmaal daags worden gehandhaafd.

Als bij volwassen patiënten aanvullend gewichtsverlies gewenst is, kan de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags via subcutane injectie. Als de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 3 mg eenmaal daags (tabel 1).

Bij patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud mag de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags met een maximale dosis van 3 mg eenmaal daags, als het gewicht met de subcutane injectie van 2 mg eenmaal daags boven het 90^e percentiel blijft en extra gewichtsverlies gewenst is (tabel 1).

Tabel 1 Dosistitratie bij volwassenen en pediatrie patiënten van 12 jaar of ouder

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 en verder	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Pediatrie populatie (kinderen van 6 tot <12 jaar)

Voor patiënten van 6 tot <12 jaar is de aanvangsdosis 0,5 mg eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 2 weken. Als deze dosis na 2 weken wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 1 mg eenmaal daags. Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij pediatrie patiënten de dosis van 0,5 mg eenmaal daags worden gehandhaafd. Als de dosis van 1 mg na 2 weken wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 2 mg eenmaal daags. Als het gewicht met de subcutane injectie van 2 mg eenmaal daags boven het 90^{ste} percentiel blijft en extra gewichtsverlies gewenst is, mag de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags (tabel 2).

Tabel 2 Dosistitratie bij pediatrie patiënten van 6 tot <12 jaar oud

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
<i>Patiënten van 6 tot <12 jaar</i>		
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3-5	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 6 en verder	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags

De voorschrijvende arts moet de respons op de behandeling met setmelanotide periodiek beoordelen. Bij kinderen in de groei moet de invloed van gewichtsverlies op de groei en rijping worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

Gewichtsverlies en hongerbeheersing in samenhang met het gebruik van setmelanotide kunnen worden gehandhaafd zolang de behandeling ononderbroken wordt voortgezet. Als de behandeling wordt stopgezet of als het doseringsschema niet wordt aangehouden, zullen de symptomen van POMC- en LEPR-deficiëntie-obesitas terugkeren.

Bardet-Biedl syndroom

Volwassen populatie en kinderen van 16 jaar of ouder

Voor volwassenen en kinderen van 16 t/m 17 jaar moet de dosistitratie in tabel 3 worden gevolgd.

Tabel 3 Dosistitratie bij volwassenen en pediatrie patiënten van 16 jaar of ouder

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
------	------------------	----------------------

Week 1-2	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de aanvangsdosis van 2 mg niet wordt verdragen, moet deze worden verlaagd naar 1 mg (0,1 ml) eenmaal daags. Als de dosis van 1 mg eenmaal daags wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Als na de aanvangsdosis een volgende dosis niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de verlaagde dosis wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Pediatrische populatie (kinderen van 6 tot <16 jaar)

Voor patiënten van 6 tot <16 jaar moet de dosistitratie in tabel 4 worden gevolgd.

Tabel 4 Dosistitratie voor pediatrische patiënten van 6 tot <16 jaar

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 2 (als de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de aanvangsdosis van 1 mg niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar 0,5 mg (0,05 ml) eenmaal daags. Als de dosis van 0,5 mg eenmaal daags wordt verdragen, moet de dosis worden verhoogd naar 1 mg eenmaal daags en moet de dosistitratie worden voortgezet.

Als na de aanvangsdosis een volgende dosis niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de verlaagde dosis wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

De voorschrijvende arts moet de respons op de behandeling met setmelanotide periodiek beoordelen. Bij kinderen in de groei moet de invloed van gewichtsverlies op de groei en rijping worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

Gewichtsverlies en hongerbeheersing in samenhang met het gebruik van setmelanotide kunnen worden gehandhaafd zolang de behandeling ononderbroken wordt voortgezet. Als de behandeling wordt stopgezet of als het doseringsschema niet wordt aangehouden, zullen de symptomen van obesitas en/of honger bij BBS terugkeren.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt overgeslagen, moet het eenmaal daagse schema bij de volgende geplande toediening worden hervat met de voorgeschreven dosis.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1- en LEPR-deficiëntie

Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) zijn geen dosisaanpassingen nodig.

Voor volwassenen en kinderen van 12 tot 17 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) moet de dosistitratie in tabel 5 worden gevolgd.

Tabel 5 Dosistitratie bij volwassenen en pediatrie patiënten van 12 jaar of ouder met een ernstige nierfunctiestoornis

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de aanvangsdosis van 0,5 mg niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar 0,25 mg (0,025 ml) eenmaal daags. Als de dosis van 0,25 mg eenmaal daags wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Als na de aanvangsdosis een volgende dosis niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de verlaagde dosis wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Voor patiënten van 6 tot <12 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis moet de dosistitratie in tabel 6 worden gevolgd.

Tabel 6 Dosistitratie voor pediatrie patiënten van 6 tot <12 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags
Week 3-5 (als de dosis van 0,25 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 6 en verder (als de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags

Als de aanvangsdosis van 0,25 mg niet wordt verdragen, moet de behandeling worden stopgezet.

Als na de aanvangsdosis een volgende dosis niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de verlaagde dosis wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Setmelanotide is niet onderzocht bij patiënten met terminale nierziekte. Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met terminale nierziekte (zie rubriek 5.2).

Bardet-Biedl syndroom

Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) zijn geen dosisaanpassingen nodig.

Voor volwassenen en kinderen van 16 t/m 17 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) moet de dosistitratie in tabel 7 worden gevolgd.

Tabel 7 Dosistitratie bij volwassenen en pediatrische patiënten van 16 jaar of ouder met een ernstige nierfunctiestoornis

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de aanvangsdosis van 0,5 mg niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar 0,25 mg (0,025 ml) eenmaal daags. Als de dosis van 0,25 mg eenmaal daags wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Als na de aanvangsdosis een volgende dosis niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de verlaagde dosis wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Voor patiënten van 6 tot <16 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis moet de dosistitratie in tabel 8 worden gevolgd.

Tabel 8 Dosistitratie voor pediatrische patiënten van 6 tot <16 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags
Week 3-5 (als de dosis van 0,25 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 6 en verder (als de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags

Als de aanvangsdosis van 0,25 mg niet wordt verdragen, moet de behandeling worden stopgezet.

Als na de aanvangsdosis een volgende dosis niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de verlaagde dosis wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Setmelanotide is niet onderzocht bij patiënten met terminale nierziekte. Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met terminale nierziekte (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Setmelanotide is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis.

Pediatrisch patiënten (<6 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van setmelanotide bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Hoewel er geen duidelijke leeftijdsgebonden verschillen zijn waargenomen, zijn er onvoldoende gegevens van oudere patiënten verkregen om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Er zijn geen aanwijzingen dat er speciale voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor de behandeling van een oudere populatie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Setmelanotide dient eenmaal per dag te worden geïnjecteerd, aan het begin van de dag (om de hongervermindering tijdens de wakkere periode te maximaliseren), zonder rekening te houden met het tijdstip van maaltijden.

Setmelanotide moet subcutaan in de buik worden geïnjecteerd, waarbij de injectieplaats dagelijks moet worden afgewisseld.

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten patiënten door hun professionele zorgverlener worden getraind in de juiste injectietechniek, om het risico op toedieningsfouten zoals onbedoeld naaldprikken en onvolledige doses te verkleinen. Raadpleeg de bijsluiter voor de volledige instructies voor toediening met illustraties.

Setmelanotide moet worden toegediend met de spuitvolumes en naaldmaten in tabel 9.

Tabel 9 Toedieningsspuut en naaldmaat per dosis setmelanotide

Dosis setmelanotide	Spuut	Diameter en lengte naald
Voor doses van: 0,25 mg (0,025 ml of 2,5 eenheden) eenmaal daags	Spuut van 0,3 ml met schaalverdeling per 0,5 (halve) eenheid	29-31 gauge Naaldlengte 6-13 mm
Voor doses van: 0,5 mg tot 3 mg (0,05 ml tot 0,3 ml) eenmaal daags	Spuut van 1 ml met schaalverdeling per 0,01 ml	28-29 gauge Naaldlengte 6-13 mm

Voor instructies over het hanteren van IMCIVREE, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle van de huid

Het farmacologische effect van setmelanotide kan leiden tot gegeneraliseerde toegenomen huidpigmentatie en donkere verkleuring van reeds bestaande naevi (zie rubriek 4.8 en 5.1). Vóór en tijdens de behandeling met setmelanotide moet jaarlijks een huidonderzoek van het hele lichaam worden uitgevoerd om reeds bestaande en nieuwe huidpigmentlaesies te controleren.

Hartslag- en bloeddrukcontrole

Bij patiënten die met setmelanotide worden behandeld, moeten de hartslag en bloeddruk bij ieder medisch bezoek (ten minste elke 6 maanden) worden gecontroleerd als onderdeel van de standaard klinische praktijk.

Langdurige peniserectie

Spontane peniserecties zijn gemeld in klinische onderzoeken met setmelanotide (zie rubriek 4.8). Patiënten met een peniserectie die langer dan 4 uur aanhoudt, moeten geïnstrueerd worden om met spoed een arts te raadplegen voor een mogelijke behandeling van priapisme.

Depressie

In klinische onderzoeken is melding gemaakt van depressie bij patiënten die met setmelanotide werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten met depressie moeten tijdens ieder medisch bezoek gedurende de behandeling met IMCIVREE worden gecontroleerd. Als patiënten zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag ervaren, moet worden overwogen de behandeling met IMCIVREE te staken.

Pediatrische patiënten

De voorschrijvende arts moet de respons op de behandeling met setmelanotide periodiek beoordelen. Bij kinderen in de groei moet de invloed van gewichtsverlies op de groei en rijping worden beoordeeld. De voorschrijvende arts moet de groei (lengte en gewicht) controleren met behulp van passende groeicurves op basis van leeftijd en geslacht.

Hulpstoffen

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 10 mg benzylalcohol per ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol, die zich na verloop van tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol, die zich na verloop van tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken (zie ook rubriek 4.2).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Uit *in-vitro*-onderzoeken bleek dat setmelanotide een laag potentieel heeft voor farmacokinetische interacties die verband houden met cytochroom P450-transporters (CYP-transporters) en plasma-eiwitbinding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van setmelanotide bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dierproeven duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. De toediening van setmelanotide aan drachtige konijnen leidde echter tot een verminderde voedselconsumptie van de moeder, wat leidde tot embryofetale effecten (zie

rubriek 5.3).

IMCIVREE mag uit voorzorg niet worden gestart wanneer de patiënt zwanger is of zwanger wil worden, omdat gewichtsverlies tijdens de zwangerschap tot schade aan de foetus kan leiden.

Als een patiënt die setmelanotide gebruikt, een stabiel gewicht heeft bereikt en zwanger wordt, moet worden overwogen de behandeling met setmelanotide te handhaven, aangezien in de niet-klinische gegevens geen bewijs van teratogeniciteit werd gevonden. Als een patiënt die setmelanotide gebruikt en nog steeds gewicht verliest, zwanger wordt, moet de behandeling met setmelanotide worden gestaakt of de dosis worden verlaagd terwijl de aanbevolen gewichtstoename tijdens de zwangerschap wordt gecontroleerd. De behandelend arts moet bij patiënten die setmelanotide gebruiken het gewicht tijdens de zwangerschap nauwlettend in het oog houden.

Patiënten die zwanger zijn, dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of setmelanotide bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uit een niet-klinisch onderzoek bleek dat setmelanotide in de melk van zogende ratten wordt uitgescheiden. Er werden geen kwantificeerbare concentraties setmelanotide in het plasma van zogende jongen aangetroffen (zie rubriek 5.3).

Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met IMCIVREE moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Patiënten die borstvoeding geven, dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van setmelanotide op de vruchtbaarheid. Dierproeven duiden niet op schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IMCIVREE heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hyperpigmentatiestoornissen (56%), reacties op de injectieplaats (45%), nausea (31%) en hoofdpijn (20%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabel 10 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Huid en onderhuidaandoeningen	Hyperpigmentatie van de huid	Pruritus, droge huid, hyperhidrose, huidverkleuring, huidlaesie, alopecia	Efeliden, erytheem, uitslag, striae, haarkleurveranderingen, lentigo, vlek, dermale cyste, dermatitis, nagelaandoening, verkleuring van de nagels, rash populair
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats	Vermoeidheid, asthenie, pijn	Pijn op de borst, temperatuurintolerantie, pruritus op de injectieplaats, koude rillingen, een koud gevoel, een warm gevoel
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea braken	Diarree, buikpijn, droge mond, dyspepsie, constipatie, abdominaal ongemak	Verkleuring van het tandvles, abdominale distensie, speekselhypersecretie, flatulentie, gastro-oesofageale refluxziekte
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Somnolentie, hyperesthesie, migraine, parosmie, dysgeusie, angst, veranderde stemming
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Spontane peniserectie	Toegenomen erectie, seksuele opwindingsstoornis, verhoogd libido	Seksuele opwindingsstoornis bij de vrouw, genitaal ongemak, genitale aandoening bij de vrouw, genitale hyperesthesie, ejaculatiestoornis, verminderd libido
Psychische stoornissen		Depressie, slapeloosheid	Depressieve stemming, slaapstoornis, nachtmerries
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Melanocytaire naevus	Dysplastische naevus, oognaevus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn, myalgie,	Artralgie, skeletspierstelsel

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
n		spierspasmen, pijn in extremiteit	borstpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening en			Geeuwen, hoesten, rinorroe
Oogaandoeningen			Scleraverkleuring, icterus van het oog
Bloedvataandoeningen		Opvlieger	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

Bij 45% van de patiënten die met setmelanotide werden behandeld, traden reacties op de injectieplaats op. De meest voorkomende reacties op de injectieplaats waren erytheem op de injectieplaats (27%), pruritus op de injectieplaats (21%), induratie op de injectieplaats (13%) en pijn op de injectieplaats (13%). Deze reacties waren doorgaans mild en van korte duur, verergerden niet en leidden niet tot stopzetting van de behandeling. Reacties op de injectieplaats zijn onder meer erytheem, pruritus, oedeem, pijn, induratie, blauwe plekken, reactie, zwelling, hemorragie, overgevoeligheid, hematoom, nodule, verkleuring, erosie, ontsteking, irritatie, warmte, atrofie, naar gevoel, droogheid, tumor, hypertrofie, rash, littekenvorming, abces en urticaria.

Hyperpigmentatie

Donkere verkleuring van de huid werd waargenomen bij 56% van de patiënten die met setmelanotide werden behandeld. Dit effect trad doorgaans binnen 2 tot 3 weken na aanvang van de behandeling op, hield aan gedurende de behandeling en verdween na het stopzetten van de behandeling. Deze donkere verkleuring van de huid is het gevolg van een mechanisme dat berust op stimulatie van de MC1-receptor. Hyperpigmentatieaandoeningen omvatten hyperpigmentatie van de huid, huidverkleuring, efeliden, haarkleurveranderingen, lentigo, vlek, verkleuring van de nagels, melanoderma, pigmentatiestoornis, hypopigmentatie van de huid, lentigo solaris, acanthosis nigricans, 'café au lait'-vlek, melanocytair hyperplasie, melanocytair naevus, nagelpigmentatie, verkleuring van het tandvlees, lippigmentatie, verkleuring van de tong, hyperpigmentatie van het tandvlees, verkleuring van de mondslimvlies en choroideanaevus.

Maagdarmstoornissen

Nausea en braken werden gemeld bij respectievelijk 31% en 12% van de met setmelanotide behandelde patiënten. Nausea en braken traden doorgaans op bij aanvang van de behandeling (tijdens de eerste maand), waren mild van aard en leidden niet tot stopzetting van de behandeling. Deze effecten waren van voorbijgaande aard en waren niet van invloed op de naleving van de toediening van de aanbevolen dagelijkse injecties.

Peniserecties

Spontane peniserectie en toegenomen erectie werden gemeld bij respectievelijk 20% en 8% van de met setmelanotide behandelde mannelijke patiënten; geen van deze patiënten meldde langdurige erecties (langer dan 4 uur) die met spoed door een arts moesten worden beoordeeld (zie rubriek 4.4). Dit effect kan het gevolg zijn van de neurale stimulatie van de melanocortine-4-receptor (MC4-receptor).

Immunogeniciteit

Als gevolg van de potentiële immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met setmelanotide antilichamen vormen. Er werd geen snelle daling van de concentraties setmelanotide waargenomen die zou wijzen op de aanwezigheid van

antilichamen tegen geneesmiddelen. In klinische onderzoeken (RM-493-012 en RM-493-015) bedroeg het percentage volwassen en pediatrie patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie die positief gescreend werden op antilichamen tegen setmelanotide 68% (19 van de 28) en het percentage negatief gescreenden 32%. Het feit dat in de bevestigingstest 68% van de patiënten positief was gescreend op antilichamen tegen setmelanotide, was onvoldoende bewijs voor antilichamen tegen setmelanotide.

Ongeveer 13% van de volwassen en pediatrie patiënten met LEPR-deficiëntie (3 patiënten) werd positief gescreend op antilichamen tegen alfa-MSH die werden geclassificeerd als laag- titer en niet-persistent. Van deze 3 patiënten (13%) testten er 2 positief na behandeling met IMCIVREE en testte 1 patiënt positief vóór de behandeling. Bij geen van de patiënten met POMC-deficiëntie werd de aanwezigheid van antilichamen tegen alfa-MSH bevestigd.

Eén pediatrie patiënt ≥ 12 jaar met BSS bevestigde positief voor antilichamen tegen setmelanotide met een zeer lage titer.

Pediatrie patiënten

In totaal werden 112 pediatrie patiënten (n=26, 6 tot <12 jaar, n=86, 12 tot <18 jaar) aan setmelanotide blootgesteld, onder wie 14 pediatrie patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie-obesitas die deelnamen aan de klinische hoofdonderzoeken (n=6, 6 tot <12 jaar, n=8, 12 tot <18 jaar) en 28 pediatrie patiënten met BBS (n=8, 6 tot <12 jaar; n=20, 12 tot <18 jaar). De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen in de volwassen en pediatrie populaties waren vergelijkbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De symptomen van overdosering met setmelanotide zijn onder andere nausea en peniserectie. In geval van overdosering moet op basis van de klinische status van de patiënt een passende ondersteunende behandeling worden gestart. In gevallen van overdosering moeten de bloeddruk en hartslag gedurende 48 uur of zolang dit klinisch relevant is regelmatig worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nog niet toegewezen, ATC-code: A08AA12

Werkingsmechanisme

Setmelanotide is een selectieve MC4-receptoragonist. MC4-receptoren in de hersenen zijn betrokken bij de regulering van honger, verzadiging en energieverbruik. Men vermoedt dat setmelanotide bij genetische vormen van obesitas in samenhang met onvoldoende activatie van de MC4-receptor de activiteit van de MC4-receptorroute om honger te verminderen en gewichtsverlies te bevorderen kan herstellen door middel van een verminderde calorische inname en een verhoogd energieverbruik.

Farmacodynamische effecten

Huidpigmentatie

Setmelanotide is een selectieve MC4-receptoragonist met minder activiteit bij de melanocortine-1-receptor (MC1R). De MC1-receptor komt tot expressie op melanocyten en activering van deze

receptor leidt onafhankelijk van ultraviolet licht tot ophoping van melanine en verhoogde huidpigmentatie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1- en LEPR-deficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van setmelanotide voor de behandeling van POMC- en LEPR-deficiëntie-obesitas werden vastgesteld in twee identiek opgezette, één jaar durende, open-label hoofdonderzoeken, elk met een dubbelblinde, placebogecontroleerde wachttijd:

- In onderzoek 1 (RM-493-012) werden patiënten opgenomen van 6 jaar en ouder met genetisch bevestigde POMC- (waaronder PCSK1-)deficiëntie-obesitas.
- In onderzoek 2 (RM-493-015) werden patiënten opgenomen van 6 jaar en ouder met genetisch bevestigde LEPR-deficiëntie-obesitas.

In beide onderzoeken hadden de volwassen patiënten een body mass index (BMI) van ≥ 30 kg/m². Op basis van een beoordeling van de groeicurve was het gewicht bij kinderen $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel.

Dosistitratie vond plaats over een periode van 2 tot 12 weken, gevolgd door een open-label behandelperiode van 10 weken. Patiënten die na afloop van de open-label behandelperiode een gewichtsverlies hadden van ten minste 5 kg (of ten minste 5% gewichtsverlies als lichaamsgewicht bij baseline <100 kg was), namen vervolgens deel aan een dubbelblinde, placebogecontroleerde wachttijd van 8 weken (4 weken behandeling met placebo en 4 weken behandeling met setmelanotide). Na de wachtsequentie startten de patiënten opnieuw met een actieve behandeling met setmelanotide in de therapeutische dosis gedurende maximaal 32 weken. Eenentwintig patiënten (10 in onderzoek 1 en 11 in onderzoek 2) werden ten minste 1 jaar behandeld en werden opgenomen in de werkzaamheidsanalyses.

In een door een onderzoeker geleid onderzoek en een lopend verlengingsonderzoek werden aanvullende ondersteunende gegevens verzameld.

Onderzoek 1 (RM-493-012)

In onderzoek 1 voldeed 80% van de patiënten met POMC-deficiëntie-obesitas aan het primaire eindpunt, waarbij na 1 jaar behandeling met setmelanotide een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ werd bereikt, en trad bij 50% van de patiënten met POMC-deficiëntie-obesitas na 1 jaar een vooraf gedefinieerde klinisch betekenisvolle verbetering op van $\geq 25\%$ in de hongerscore ten opzichte van baseline (tabel 11).

Voor onderzoek 1 werden voor lichaamsgewicht statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen van 25,6% ten opzichte van baseline gemeld. Veranderingen met betrekking tot honger werden voor patiënten ≥ 12 jaar oud na 1 jaar beoordeeld aan de hand van een vragenlijst voor patiënten en verzorgers waarin dagelijks werd aangegeven wanneer sprake was van 'de meeste honger gedurende de afgelopen 24 uur'. Voor onderzoek 1 werden voor honger statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen ten opzichte van baseline gemeld van 27,1% als weekgemiddelde in de afgelopen 24 uur (tabel 12).

Wanneer de behandeling met setmelanotide bij patiënten bij wie het gewicht tijdens de open-labelperiode van 10 weken was afgenomen, werd stopgezet, stegen het gewicht (afbeelding 1) en de gemiddelde hongerscores van deze patiënten gedurende de 4 weken durende behandeling met placebo.

Tabel 11 Percentage patiënten dat ten minste 10% gewichtsverlies had bereikt en het percentage patiënten dat met betrekking tot dagelijkse honger een verbetering van ten minste 25% ten opzichte van baseline had bereikt na 1 jaar in onderzoek 1

Parameter	Statistiek	
Patiënten die na 1 jaar ten minste 10% gewichtsverlies hadden bereikt (N=10)	n (%)	8 (80,0%)
	90%-BI ¹	(49,31%, 96,32%)
	P-waarde ²	<0,0001
Patiënten die na 1 jaar met betrekking tot honger een verbetering van ten minste 25% ten opzichte van baseline hadden bereikt (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90%-BI ¹	(19,29, 80,71)
	P-waarde ¹	0,0004

N.B.: In de analyseset zijn patiënten opgenomen die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend hadden gekregen en ten minste één beoordeling bij baseline hadden ondergaan.

1 Volgens de (exacte) methode van Clopper-Pearson

2 Voor het testen van de nulhypothese: percentage = 5%

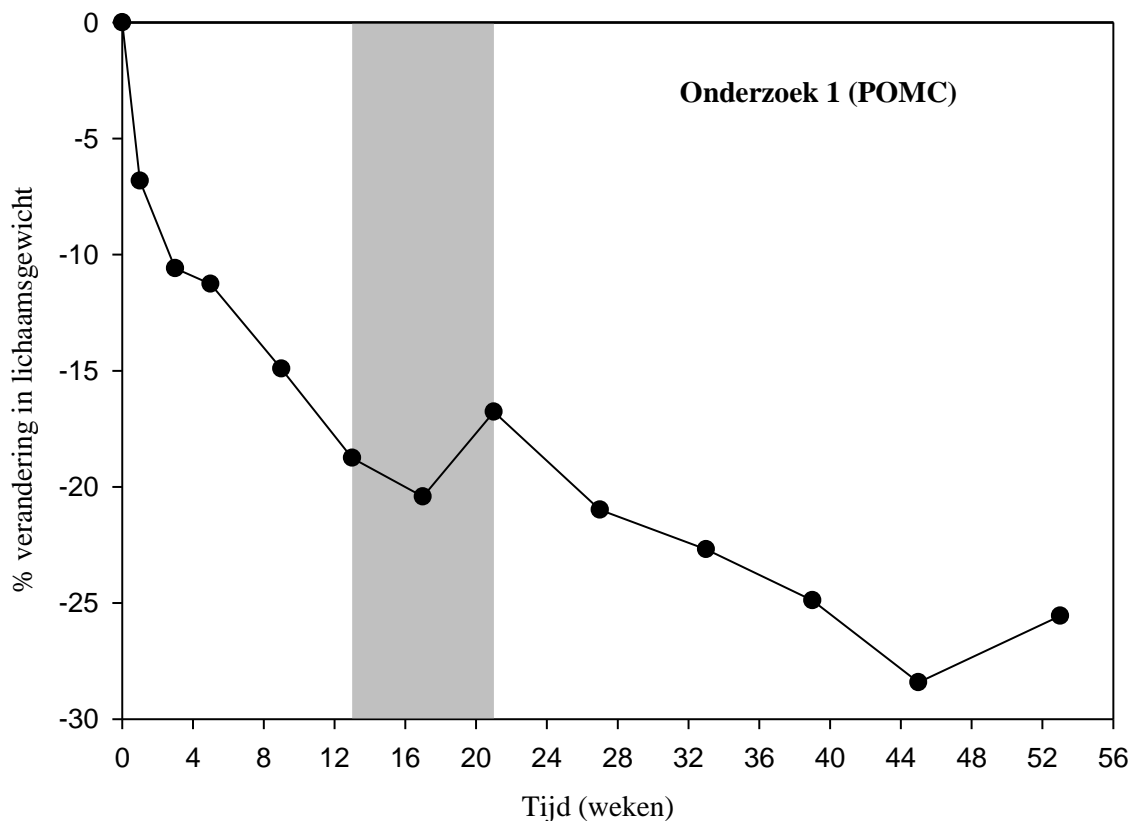
Tabel 12 Procentuele verandering ten opzichte van baseline met betrekking tot gewicht en honger na 1 jaar in onderzoek 1

Parameter	Statistiek	Lichaamsgewicht (kg) (N=9)	Hongerscore ¹ (N=7)
Baseline	Gemiddelde (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediaan	114,7	8,0
	Min, max	55,9, 186,7	7, 9
1 jaar	Gemiddelde (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediaan	82,7	6,0
	Min, max	54,5, 121,8	3, 8
Procentuele verandering vanaf baseline tot 1 jaar (%)	Gemiddelde (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediaan	-27,3	-14,29
	Min, max	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	Gemiddelde LS	-25,39	-27,77
	90% BI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	P-waarde	<0,0001	0,0005

N.B.: Deze analyse omvat patiënten die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend kregen, ten minste één beoordeling bij baseline hadden ondergaan en bij wie ≥ 5 kg gewichtsverlies optrad (of 5% gewichtsverlies als het lichaamsgewicht bij baseline <100 kg was) gedurende de open-label behandelperiode van 12 weken, en die daarna deelnamen aan de dubbelblinde, placebogecontroleerde wachttijd.

¹ Honger varieert van 0 tot 10 op een Likert-schaal; 0 = helemaal geen honger, 10 = extreem veel honger. De hongerscore werd bijgehouden in een dagboek en werd voor analyse omgezet in een gemiddelde weekscore.

Afbeelding 1 Procentuele verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van baseline per bezoek (onderzoek 1 [N=9])



Onderzoek 2 (RM-493-015)

In onderzoek 2 voldeed 46% van de patiënten met LEPR-deficiëntie-obesitas aan het primaire eindpunt, waarbij na 1 jaar behandeling met setmelanotide een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ werd bereikt, en trad bij 73% van de patiënten met LEPR-deficiëntie-obesitas na 1 jaar een vooraf gedefinieerde klinisch betekenisvolle verbetering op van $\geq 25\%$ in de hongerscore ten opzichte van baseline (tabel 13).

Voor onderzoek 2 werden voor lichaamsgewicht statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen van 12,5% ten opzichte van baseline gemeld. Veranderingen met betrekking tot honger werden voor patiënten ≥ 12 jaar oud na 1 jaar beoordeeld aan de hand van een vragenlijst voor patiënten en verzorgers waarin dagelijks werd aangegeven wanneer sprake was van 'de meeste honger gedurende de afgelopen 24 uur'. Voor onderzoek 2 werden voor honger statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen ten opzichte van baseline gemeld van 43,7% als weekgemiddelde in de afgelopen 24 uur (tabel 14).

Wanneer de behandeling met setmelanotide bij patiënten bij wie het gewicht tijdens de open-labelperiode van 10 weken was afgenomen, werd stopgezet, stegen het gewicht (afbeelding 2) en de gemiddelde hongerscores van deze patiënten gedurende de 4 weken durende behandeling met placebo.

Tabel 13 Percentage patiënten dat ten minste 10% gewichtsverlies had bereikt en het percentage patiënten dat met betrekking tot dagelijkse honger een verbetering van ten minste 25% ten opzichte van baseline had bereikt na 1 jaar in onderzoek 2

Parameter	Statistiek	
Patiënten die na 1 jaar ten minste 10% gewichtsverlies hadden bereikt (N=11)	n (%)	5 (45,5%)
	90%-BI ¹	(19,96%, 72,8 %)
	P-waarde ²	0,0002
Patiënten die na 1 jaar met betrekking tot honger een verbetering van ten minste 25% ten opzichte van baseline hadden bereikt (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	90%-BI ¹	(43,56, 92,12)
	P-waarde ¹	<0,0001

N.B.: In de analyseset zijn patiënten opgenomen die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend hadden gekregen en ten minste één beoordeling bij baseline hadden ondergaan.

1 Volgens de (exacte) methode van Clopper-Pearson

2 Voor het testen van de nulhypothese: percentage = 5%

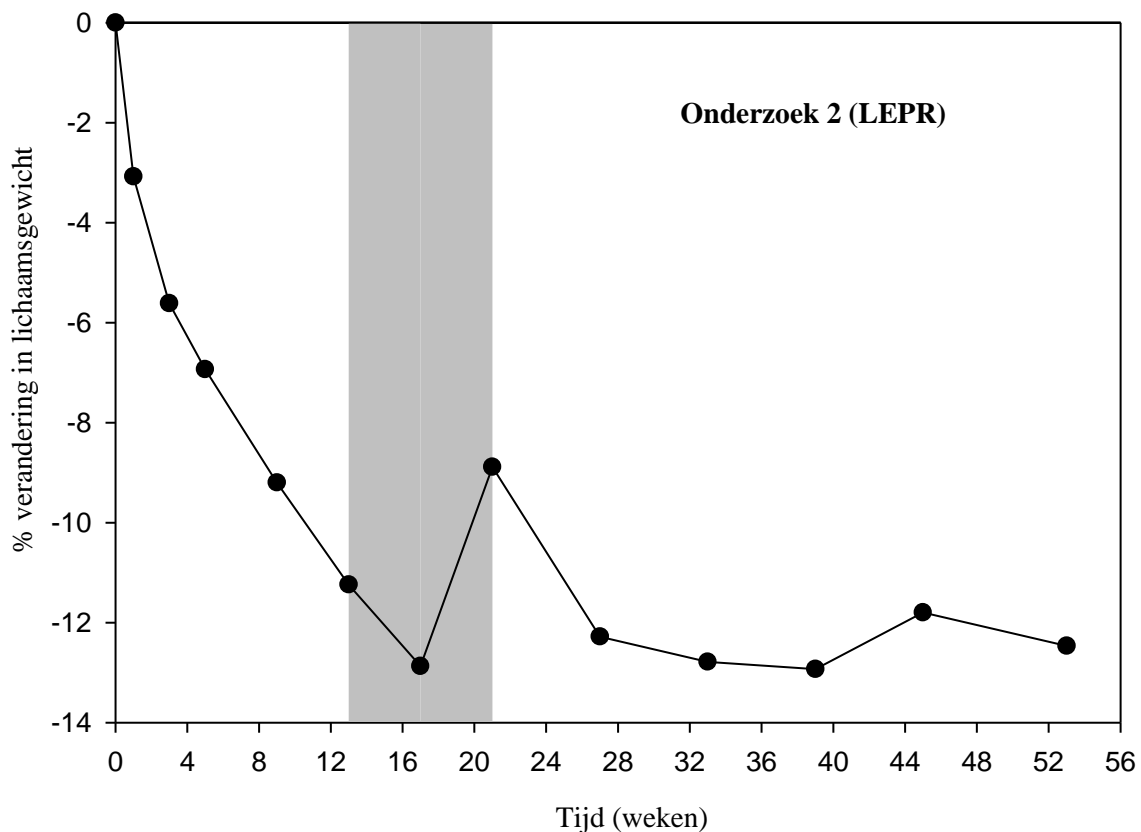
Tabel 14 Procentuele verandering ten opzichte van baseline met betrekking tot gewicht en honger na 1 jaar in onderzoek 2

Parameter	Statistiek	Lichaamsgewicht (kg) (N=7)	Hongerscore ¹ (N=7)
Baseline	Gemiddelde (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediaan	120,5	7,0
	Min, max	89,4, 170,4	6, 8
1 jaar	Gemiddelde (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediaan	104,1	3,0
	Min, max	81,7, 149,9	2, 8
Procentuele verandering vanaf baseline tot 1 jaar (%)	Gemiddelde (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediaan	-15,3	-52,7
	Min, max	-23,3, 0,1	-67, 0
	Gemiddelde LS	-12,47	-41,93
	90% BI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	P-waarde	<0,0001	<0,0001

N.B.: Deze analyse omvat patiënten die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend kregen, ten minste één beoordeling bij baseline hadden ondergaan en bij wie ≥ 5 kg gewichtsverlies optrad (of 5% gewichtsverlies als het lichaamsgewicht bij baseline <100 kg was) gedurende de open-label behandelperiode van 12 weken, en die vervolgens deelnamen aan de dubbelblinde, placebogecontroleerde wachttijd.

¹ Honger varieert van 0 tot 10 op een Likert-schaal; 0 = helemaal geen honger, 10 = extreem veel honger. De hongerscore werd bijgehouden in een dagboek en werd voor analyse omgezet in een gemiddelde weekscore.

Afbeelding 2 Procentuele verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van baseline per bezoek (onderzoek 2 [N=7])



Bardet-Biedl syndroom

Onderzoek 3 (RM-493-023)

De veiligheid en werkzaamheid van IMCIVREE voor de behandeling van patiënten van 6 jaar en ouder met obesitas als gevolg van BBS werden beoordeeld in een klinisch onderzoek van 1 jaar met een placebogecontroleerde periode van 14 weken (onderzoek 3 [RM-493-023]). In het onderzoek werden patiënten opgenomen van 6 jaar en ouder met obesitas en BBS. Volwassen patiënten hadden een BMI ≥ 30 kg/m². Pediatriche patiënten hadden een BMI $\geq 97^{\text{ste}}$ percentiel op basis van beoordelingen van de groeicurves voor leeftijd en geslacht.

Patiënten die geschikt werden bevonden, werden opgenomen in een 14 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelperiode (periode 1) gevolgd door een 38 weken durende, open-label behandelperiode (periode 2) waarin alle patiënten setmelanotide kregen. Om de blinding tot en met periode 2 te behouden, vond gedurende de eerste 2 weken van zowel periode 1 als periode 2 een dosistitratie plaats tot een vaste dosis van 3 mg. 32 patiënten werden gedurende ten minste 1 jaar behandeld en zijn opgenomen in de werkzaamheidsanalyses.

In onderzoek 3 bereikte 35,7% van de patiënten met BBS van ≥ 12 jaar en 46,7% van de patiënten met BBS van ≥ 18 jaar het primaire eindpunt, met $\geq 10\%$ gewichtsverlies na 1 jaar behandeling met setmelanotide (tabel 15). Het effect van IMCIVREE op het lichaamsgewicht van patiënten die door de onderzoeker beoordeeld werden als cognitief beperkt, was vergelijkbaar met niet-cognitief beperkte patiënten.

In onderzoek 3 resulteerden ~52 weken behandeling met setmelanotide in klinisch betekenisvolle dalingen van de z-scores voor BMI bij 100% van de BBS-patiënten van <12 jaar, waarbij eenduidige resultaten werden waargenomen bij patiënten ≥ 12 en <18 jaar. Bij patiënten <18 jaar was de gemiddelde daling van de z-score voor BMI ten opzichte van baseline 0,75 en bedroeg de gemiddelde

procentuele daling ten opzichte van baseline van het 95^{ste} percentiel voor BMI op basis van leeftijd en geslacht 17,3%.

Patiënten van 12 jaar en ouder die in staat waren hun honger zelf te rapporteren, noteerden hun dagelijkse maximale honger in een dagboek, dat vervolgens werd beoordeeld op basis van item 2 van de 'Daily Hunger Questionnaire' (dagelijkse hongervragenlijst). De honger werd beoordeeld op een 11-puntsschaal van 0 ('helemaal geen honger') tot 10 ('meest mogelijke honger'). Voor onderzoek 3 werden na 1 jaar statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen van 30,5% voor meeste/ergste honger gemeld ten opzichte van baseline (tabel 16).

Tabel 15: Lichaamsgewicht (kg) – percentage van alle patiënten, patiënten met BBS ≥12 jaar en patiënten met BBS ≥18 jaar die ten minste 10% gewichtsverlies hadden bereikt ten opzichte van baseline na 1 jaar (onderzoek 3 [volledige analyseset])

Parameter	Statistiek ¹	Patiënten ≥12 jaar	Patiënten ≥18 jaar
Patiënten die ten minste 10% gewichtsverlies hadden bereikt na jaar 1	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95%-BI ¹	[18,6; 55,9]	[21,3; 73,4]
	p-waarde	0,0002	0,0003

¹ Geschat %, 95%-betrouwbaarheidsinterval en p-waarde zijn gebaseerd op de regel van Rubin. De p-waarde is eenzijdig en wordt vergeleken met $\alpha=0,025$.

Tabel 16: Dagelijkse hongerscores – verandering vanaf baseline na 1 jaar bij alle patiënten en patiënten met BBS ≥12 jaar (onderzoek 3 [volledige analyseset])

Tijdstip	Statistiek	Patiënten ≥12 jaar
Baseline	N	14
	Gemiddelde (SD)	6,99 (1,893)
	Mediaan	7,29
	Min, max	4,0, 10,0
Week 52	N	14
	Gemiddelde (SD)	4,87 (2,499)
	Mediaan	4,43
	Min, max	2,0, 10,0
Verandering in week 52	N	14
	Gemiddelde (SD)	-2,12 (2,051)
	Mediaan	-1,69
	Min, max	-6,7, 0,0
	95%-BI ¹	[-3,31; -0,94]
	p-waarde ¹	0,0010
% verandering in week 52	N	14
	Gemiddelde (SD)	-30,45 (26,485)
	Mediaan	-25,00
	Min, max	-77,0, 0,0
	95%-BI ¹	[-45,74; -15,16]
	p-waarde ¹	0,0004

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; Max=maximum; Min=minimum; SD=standaarddeviatie.

¹ 95%-BI en p-waarde zijn gebaseerd op de regel van Rubin; p-waarde is eenzijdig.

Opmerking: in beide onderzoeken is de baseline de laatste beoordeling voorafgaand aan het starten van de behandeling met setmelanotide.

Opmerking: de 'Daily Hunger Questionnaire' wordt niet gebruikt bij patiënten <12 jaar of bij patiënten met een cognitieve stoornis zoals beoordeeld door de onderzoeker.

Het effect van IMCIVREE op het gewichtsverlies werd ondersteund door algemene numerieke verbeteringen in de cardiometabole parameters zoals bloeddruk, lipiden, glykemische parameters en tailleomtrek.

Pediatrische patiënten

In de klinische onderzoeken waren 42 van de met setmelanotide behandelde patiënten bij baseline 6 tot 17 jaar oud (14 patiënten met POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie en 28 patiënten met BBS). Over het geheel waren de werkzaamheid en veiligheid bij deze jongere patiënten vergelijkbaar met die bij de oudere patiënten die werden onderzocht. Er werden significante dalingen in BMI waargenomen. Bij patiënten die nog niet uitgegroeid waren, werden tijdens de onderzoeksperiode een passende progressie van de puberteit en toename van de lengte waargenomen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met setmelanotide in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van eetlust- en algemene voedingsstoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gemiddelde steady-state $C_{\max,ss}$, AUC_{τ} en dalconcentratie voor een dosis van 3 mg setmelanotide die gedurende 12 weken eenmaal daags subcutaan werd toegediend aan verder gezonde vrijwilligers met obesitas (N=6), bedroegen respectievelijk 37,9 ng/ml, 495 uur*ng/ml en 6,77 ng/ml. Bij een dagelijkse dosering van 1-3 mg setmelanotide werden binnen 2 dagen steady-state plasmaconcentraties van setmelanotide bereikt. De ophoping van setmelanotide in de systemische circulatie tijdens eenmaal daagse toediening gedurende 12 weken bedroeg ongeveer 30%. De AUC en C_{\max} van setmelanotide namen evenredig toe na subcutane toediening van meerdere doses binnen het voorgestelde doseringsbereik (1-3 mg).

Er werd een populatie-PK-model uitgevoerd met 120 proefpersonen in 8 onderzoeken bij verder gezonde vrijwilligers met obesitas of patiënten met zeldzame genetische obesitasaandoeningen. De onderzoekspopulatie bestond uit 51 mannen en 69 vrouwen in de leeftijd van 10 tot 65 jaar met een gewicht variërend van 55,9 tot 209 kg. In de dataset waren 4 kinderen van 10 tot <12 jaar en 19 adolescenten van 12 tot <17 jaar oud opgenomen. Aan de onderzoeken namen 29 verder gezonde vrijwilligers met obesitas en 91 patiënten met zeldzame genetische obesitasaandoeningen deel.

Absorptie

Na subcutane injectie van setmelanotide stegen de steady-state plasmaconcentraties van setmelanotide langzaam, tot maximale concentraties bij een mediane t_{\max} van 8,0 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid na subcutane toediening van setmelanotide is niet onderzocht bij mensen. De schatting van de interindividuele variabiliteit (CV%) uit het populatie-PK-model bedroeg 28,7% (CL/F) en de intra-individuele variabiliteit was 27,6%.

De farmacokinetiek van setmelanotide bij patiënten met BBS was vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd waargenomen in de populatie patiënten met POMC-, PCSK1- en LEPR-deficiëntie, wat erop wijst dat de ziekte-toestand alleen geen impact heeft op de farmacokinetiek van setmelanotide.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van setmelanotide na subcutane toediening van 3 mg setmelanotide eenmaal daags werd op basis van het populatie-PK-model geschat op 48,7 l. Setmelanotide is voor 79,1% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten.

In-vitro-experimenten wijzen erop dat setmelanotide geen substraat is van OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT2.

*In-vitro*gegevens wijzen erop dat het zeer onwaarschijnlijk is dat setmelanotide een P-gp- of BCRP-substraat is.

Biotransformatie

Setmelanotide bleek niet te worden gemetaboliseerd door levermicrosomen, hepatocyten of niermicrosomen van ratten, apen of mensen.

Eliminatie

De effectieve eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van setmelanotide was ongeveer 11 uur. De totale schijnbare steady-state klaring van setmelanotide na subcutane toediening van eenmaal daags 3 mg werd op basis van het populatie-PK-model geschat op 4,86 l/uur.

Ongeveer 39% van de toegediende dosis setmelanotide werd onveranderd uitgescheiden in de urine gedurende het doseringsinterval van 24 uur na subcutane toediening van eenmaal daags 3 mg.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC en C_{max} van setmelanotide namen ongeveer lineair met de dosis toe na subcutane toediening van meerdere doses binnen het voorgestelde dosisbereik (1-3 mg).

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Setmelanotide is beoordeeld bij pediatrische patiënten (van 6 tot 17 jaar oud). Simulaties van de populatie-PK-analyses wijzen op iets hogere blootstelling bij jongere patiënten (die ook een lager lichaamsgewicht hebben) en bieden ondersteuning voor het doseringsschema voor patiënten van 6 jaar en ouder.

Ouderen

Beschikbare gegevens uit een kleine steekproef onder oudere patiënten duiden niet op duidelijke veranderingen in de blootstelling aan setmelanotide met toenemende leeftijd. Deze gegevens zijn echter te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetische analyse heeft aangetoond dat de klaring (CL/F) van setmelanotide respectievelijk 12%, 26% en 49% lager is bij patiënten met een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis, vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie.

POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1- en LEPR-deficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m²) of een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) worden dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubriek 4.2). Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met terminale nierziekte (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.2).

Bardet-Biedl syndroom

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m²) of een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Dosisaanpassingen worden aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.2). Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met terminale nierziekte (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Setmelanotide is stabiel in hepatocyten van mensen, ratten en apen; er werd derhalve geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met een leverfunctiestoornis. IMCIVREE mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Lichaamsgewicht

De CL/F van setmelanotide varieerde afhankelijk van lichaamsgewicht volgens een vaste allometrische relatie.

Geslacht

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van setmelanotide waargenomen op basis van geslacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, vruchtbaarheid, teratogeniciteit of postnatale ontwikkeling.

Een voortplantingsonderzoek bij konijnen liet een toename zien van embryofoetale resorptie en verlies na innesteling bij drachtige konijnen die met setmelanotide werden behandeld. Deze effecten werden toegeschreven aan een extreme daling van de maternale voedselconsumptie gerelateerd aan de primaire farmacodynamische activiteit van setmelanotide. Dergelijke dalingen van de voedselconsumptie en daarmee samenhangend embryofoetaal verlies werden niet waargenomen in een voortplantingsonderzoek bij ratten. Bij geen van beide soorten werden teratogene effecten waargenomen.

Tijdens een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werden in de fase vóór het spenen 2 uur na subcutane injectie dosisgerelateerde concentraties setmelanotide in de melk waargenomen. Er werden geen kwantificeerbare concentraties setmelanotide in het plasma van zogende jongen aangetroffen.

Anders dan bij primaten werden bij ratten en minivarkens variabele cardiovasculaire effecten, zoals verhoogde hartslag en bloeddruk, waargenomen. De onderliggende reden voor deze verschillen tussen diersoorten blijft onduidelijk. Bij ratten werden de dosisafhankelijke effecten van setmelanotide op de hartslag en bloeddruk in verband gebracht met een toename van de sympathische tonus, en deze bleken geleidelijk af te nemen bij herhaalde dagelijkse toediening.

Na chronische toediening bij volwassen ratten en apen werd minimale cytoplasmische vacuolatie gerelateerd aan de hulpstof mPEG-DSPE waargenomen in de choroïdplexus. Er werd geen choroïdplexus-vacuolatie waargenomen bij jonge ratten die van postnatale dag 7 tot 55 met setmelanotide/mPEG-DSPE werden behandeld met 9,5 keer de dosis mPEG-DSPE voor mensen van 3 mg setmelanotide op basis van mg/m²/dag.

De beschikbare carcinogeniciteitsgegevens bij Tg.rasH2-muizen wijzen erop dat setmelanotide/mPEG-DSPE geen carcinogeen risico vormt voor patiënten, met een veiligheidsmarge van 17 voor setmelanotide op basis van de AUC en een dosismarge van 16 voor mPEG-DSPE op basis van mg/m²/dag, bij een klinische dosis van 3 mg/dag. Aangezien er op basis van de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens over setmelanotide geen reden tot zorg was over een procarcinogeen risico, is er geen 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfo-ethanolamine natriumzout (mPEG-2000-DSPE)
Natriumcarboxymethylcellulose
Mannitol
Fenol
Benzylalcohol
Dinatriumedetaat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste gebruik

28 dagen of tot de uiterste houdbaarheidsdatum (als die eerder is).

Bewaren beneden 30 °C

De chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2-30 °C.

Uit microbiologisch oogpunt mag het product na opening maximaal 28 dagen worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C. Andere bewaartijden na opening en de bewaarcondities vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende injectieflacons mogen gedurende maximaal 30 dagen op kamertemperatuur (beneden 30 °C) worden bewaard.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2R-multidosisflacon van helder type I-glas met een broombutylrubberstop en aluminium dop.

Verpakkingen van:

- 1 multidosisflacon.
- 10 multidosisflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

IMCIVREE moet ongeveer 15 minuten vóór toediening uit de koelkast worden verwijderd. Patiënten kunnen het product vóór toediening ook opwarmen door de flacon gedurende 60 seconden voorzichtig tussen de handpalmen heen en weer te rollen.

IMCIVREE moet vóór iedere injectie worden gecontroleerd en de oplossing mag niet worden gebruikt als deze deeltjes bevat of troebel is.

Als IMCIVREE is blootgesteld aan temperaturen boven de 30 °C, mag het middel niet worden gebruikt en moet het worden weggegooid.

Gebruik voor iedere injectie een nieuwe spuit om besmetting te voorkomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (*zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2*).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMCIVREE 10 mg/ml oplossing voor injectie
setmelanotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 10 mg setmelanotide in 1 ml oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mPEG-2000-DSPE, natriumcarboxymethylcellulose, mannitol, fenol, benzylalcohol, dinatriumedetaat, water voor injectie.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 multidosisflacon (1 ml).

10 multidosisflacons (1 ml).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de omdoos ter bescherming tegen licht.

Ongeopende flacon
Bewaren in de koelkast.

Na opening
Bewaren beneden 30 °C.
Na 28 dagen weggooien.
Datum van opening:

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

PARTIJ

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IMCIVREE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IMCIVREE 10 mg/ml injectie
setmelanotide
Voor subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

PARTIJ

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Multidosisflacon (1 ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

IMCIVREE 10 mg/ml oplossing voor injectie setmelanotide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IMCIVREE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IMCIVREE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IMCIVREE bevat de werkzame stof setmelanotide. Het wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder voor de behandeling van obesitas veroorzaakt door bepaalde genetische aandoeningen die van invloed zijn op de manier waarop uw hersenen het hongergevoel reguleren.

De genetische aandoeningen waarvoor dit geneesmiddel wordt gebruikt zijn:

- Bardet-Biedl syndroom (BBS)
- POMC-deficiëntie-obesitas (POMC=pro-opiomelanocortine)
- PCSK1-deficiëntie-obesitas (PCSK1=proteïneconvertase-subtilisine/kexine type 1)
- LEPR-deficiëntie-obesitas (LEPR=leptinereceptor).

Bij mensen met deze aandoeningen is sprake van een tekort aan bepaalde natuurlijke stoffen die betrokken zijn bij de regulering van de eetlust, of werken deze stoffen niet goed. Dit verhoogt het hongerniveau en leidt tot obesitas (sterk overgewicht). Het geneesmiddel helpt de eetlust onder controle te houden en vermindert symptomen van de aandoening.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Vóór aanvang en tijdens de behandeling met dit geneesmiddel moet uw arts uw huid onderzoeken op vlekken of donkere gebieden. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel kunt u nog meer vlekken of

donkere plekken op uw huid krijgen. Door een controle voorafgaand aan de behandeling bent u beter in staat eventuele nieuwe vlekken die ontstaan nadat u dit geneesmiddel bent gaan gebruiken, te herkennen.

Bij mannelijke patiënten komt het zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen) voor dat ze spontane erecties van de penis krijgen wanneer ze dit geneesmiddel gebruiken. Raadpleeg onmiddellijk een arts wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt. Als langdurige erecties (priapisme) niet worden behandeld, kunnen ze uw vermogen om in de toekomst erecties te krijgen verminderen.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen onder de 6 jaar, want er is geen informatie beschikbaar over het gebruik bij kinderen onder die leeftijd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IMCIVREE nog andere geneesmiddelen of, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het wordt niet aanbevolen om IMCIVREE te gebruiken tijdens de zwangerschap of als u zwanger wilt worden, aangezien het middel niet is onderzocht bij zwangere vrouwen. Gewichtsverlies tijdens de zwangerschap kan schadelijk zijn voor de baby.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de voordelen en risico's van IMCIVREE gedurende deze periode zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft waarschijnlijk geen effect op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

IMCIVREE bevat benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 10 mg benzylalcohol per ml, wat overeenkomt met 1 mg voor iedere mg van uw dosis.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft. De reden hiervoor is dat benzylalcohol zich kan ophopen in uw lichaam en bijwerkingen kan veroorzaken (aangeduid als metabole acidose).

Vraag uw arts of apotheker om advies als u een lever- of nierziekte heeft. De reden hiervoor is dat benzylalcohol zich kan ophopen in uw lichaam en bijwerkingen kan veroorzaken (aangeduid als metabole acidose).

IMCIVREE bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

IMCIVREE wordt eenmaal daags, aan het begin van de dag, toegediend via injectie onder de huid. Het geneesmiddel is bedoeld voor langdurig gebruik.

Uw arts zal u adviseren over de juiste te injecteren dosis.

Pro-opiomelanocortine-deficiëntie-obesitas, proproteïneconvertase-subtilisine/kexine type 1-deficiëntie-obesitas en leptinereceptor-deficiëntie-obesitas.

Bij **volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder** zijn de aanbevolen doseringen als volgt:

Behandelweek	Dagelijkse dosis in mg	Te injecteren volume
Week 1-2	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 en verder	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de dosis niet genoeg is en de bijwerkingen draaglijk zijn	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de dosis niet genoeg is en de bijwerkingen draaglijk zijn	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Voor **kinderen van 6 tot jonger dan 12 jaar** zijn de aanbevolen doses als volgt:

Behandelweek	Dagelijkse dosis in mg	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3-5	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 6 en verder	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de dosis niet genoeg is en de bijwerkingen draaglijk zijn	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags

Bij patiënten met een lichte of matige nierziekte zijn geen veranderingen van het doseringsschema nodig.

Voor **volwassenen en kinderen van 12 tot 17 jaar** met een ernstige nierfunctiestoornis zijn de aanbevolen doses als volgt:

Behandelweek	Dagelijkse dosis in mg	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de bijwerkingen aanvaardbaar zijn)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de dosis ontoereikend is en de bijwerkingen aanvaardbaar zijn	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de dosis ontoereikend is en de bijwerkingen aanvaardbaar zijn	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de dosis ontoereikend is en de bijwerkingen aanvaardbaar zijn	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de bijwerkingen van de aanvangsdosis van 0,5 mg niet aanvaardbaar zijn, wordt de dosis verlaagd naar 0,25 mg (0,025 ml). Als de bijwerkingen van de dosis van 0,25 mg eenmaal daags aanvaardbaar zijn, wordt de dosisopbouw voortgezet.

Als na de aanvangsdosis bijwerkingen van een volgende dosis niet aanvaardbaar zijn, wordt de dosis verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de bijwerkingen van de verlaagde dosis goed worden verdragen, wordt de dosisopbouw voortgezet.

Als de bijwerkingen van de dosis van 3 mg niet aanvaardbaar zijn, wordt de dosis verlaagd naar 2,5 mg en blijft u deze dosis toegediend krijgen.

Bij **kinderen van 6 tot jonger dan 12 jaar** met een ernstige nierfunctiestoornis zijn de aanbevolen doses als volgt:

Behandelweek	Dagelijkse dosis in mg	Te injecteren volume
Week 1-2	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags

Week 3-5 (als de bijwerkingen aanvaardbaar zijn)	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 6 en verder (als de bijwerkingen aanvaardbaar zijn)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de dosis ontoereikend is en de bijwerkingen aanvaardbaar zijn	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags

Als de bijwerkingen van de aanvangsdosis van 0,25 mg niet aanvaardbaar zijn, moet de behandeling worden stopgezet.

Als na de aanvangsdosis bijwerkingen van een volgende dosis niet aanvaardbaar zijn, wordt de dosis verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de bijwerkingen van de verlaagde dosis goed worden verdragen, wordt de dosisopbouw voortgezet.

Als de bijwerkingen van de dosis van 2 mg niet aanvaardbaar zijn, wordt de dosis verlaagd naar 1 mg en blijft u deze dosis toegediend krijgen.

Bardet-Biedl syndroom

Voor **volwassenen en kinderen van 16 jaar of ouder** zijn de aanbevolen doses als volgt:

Behandelweek	Dagelijkse dosis in mg	Te injecteren volume
Week 1-2	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de bijwerkingen draaglijk zijn)	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de bijwerkingen van de aanvangsdosis van 2 mg niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar 1 mg (0,1 ml). Als de bijwerkingen van de dosis van 1 mg eenmaal daags draaglijk zijn, wordt de dosis weer in stapjes verhoogd.

Als na de aanvangsdosis de bijwerkingen van een volgende dosis niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de bijwerkingen van de verlaagde dosis goed worden verdragen, wordt de dosis weer in stapjes verhoogd.

Als de bijwerkingen van de dosis van 3 mg niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar 2 mg en blijft u deze dosis toegediend krijgen.

Bij **kinderen van 6 tot jonger dan 16 jaar** zijn de aanbevolen doses als volgt:

Behandelweek	Dagelijkse dosis in mg	Te injecteren volume
Week 1	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 2 (als de bijwerkingen draaglijk zijn)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de bijwerkingen draaglijk zijn)	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de bijwerkingen van de aanvangsdosis van 1 mg niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar 0,5 mg (0,05 ml). Als de bijwerkingen van de dosis van 0,5 mg draaglijk zijn, wordt de dosis weer in stapjes verhoogd.

Als na de aanvangsdosis bijwerkingen van een volgende dosis niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de bijwerkingen van de verlaagde dosis goed worden verdragen, wordt de dosis weer in stapjes verhoogd.

Als de bijwerkingen van de dosis van 3 mg niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar 2 mg en blijft u deze dosis toegediend krijgen.

Bij patiënten met een lichte of matige nierziekte zijn geen veranderingen van het doseringsschema nodig.

Voor **volwassenen en kinderen van 16 tot 17 jaar** met een ernstige nierfunctiestoornis zijn de aanbevolen doses als volgt:

Behandelweek	Dagelijkse dosis in mg	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de bijwerkingen draaglijk zijn)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de dosis niet genoeg is en de bijwerkingen draaglijk zijn	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de dosis niet genoeg is en de bijwerkingen draaglijk zijn	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de dosis niet genoeg is en de bijwerkingen draaglijk zijn	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de bijwerkingen van de aanvangsdosis van 0,5 mg niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar 0,25 mg (0,025 ml). Als de bijwerkingen van de dosis van 0,25 mg eenmaal daags draaglijk zijn, wordt de dosis weer in stapjes verhoogd.

Als na de aanvangsdosis bijwerkingen van een volgende dosis niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de bijwerkingen van de verlaagde dosis goed worden verdragen, wordt de dosis weer in stapjes verhoogd.

Als de bijwerkingen van de dosis van 3 mg niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar 2,5 mg en blijft u deze dosis toegediend krijgen.

Bij **kinderen van 6 tot jonger dan 16 jaar** met een ernstige nierfunctiestoornis zijn de aanbevolen doses als volgt:

Behandelweek	Dagelijkse dosis in mg	Te injecteren volume
Week 1-2	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags
Week 3-5 (als de bijwerkingen draaglijk zijn)	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 6 en verder (als de bijwerkingen draaglijk zijn)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de dosis niet genoeg is en de bijwerkingen draaglijk zijn	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags

Als de bijwerkingen van de aanvangsdosis van 0,25 mg niet draaglijk zijn, moet de behandeling worden stopgezet.

Als na de aanvangsdosis bijwerkingen van een volgende dosis niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar het vorige dosisniveau. Als de bijwerkingen van de verlaagde dosis goed worden verdragen, wordt de dosis weer in stapjes verhoogd.

Als de bijwerkingen van de dosis van 2 mg niet draaglijk zijn, wordt de dosis verlaagd naar 1 mg en blijft u deze dosis toegediend krijgen.

Uw arts moet regelmatig controleren hoe goed dit geneesmiddel werkt; indien nodig kan de arts de dosis aanpassen. Bij kinderen in de groei en bij jongeren tot 18 jaar moeten de invloed op het gewichtsverlies en de groei en ontwikkeling in het oog worden gehouden.

Dit middel is bedoeld voor langdurig gebruik. Stopzetting van het gebruik of onregelmatig gebruik kan leiden tot een terugkeer of verergering van uw symptomen. Volg het doseringsschema nauwgezet volgens de instructies van uw arts of apotheker.

Hoe injecteert u IMCIVREE?

IMCIVREE wordt geïnjecteerd in de vetlaag onder de huid in de buikstreek. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal u laten zien hoe u dit doet. Als u eenmaal vertrouwd bent met het injecteren van

uzelf of uw kind, kunt u dit thuis doen.

Om te zorgen voor een zo sterk mogelijke hongervermindering wanneer u wakker bent, moet IMCIVREE worden geïnjecteerd aan het begin van uw dag. IMCIVREE kan worden toegediend zonder rekening te houden met het tijdstip van maaltijden.

Lees de volgende instructies zorgvuldig voordat u IMCIVREE injecteert.

Stap 1. De injectie voorbereiden

- Verzamel de materialen die u nodig heeft en plaats deze op een schoon en vlak oppervlak.

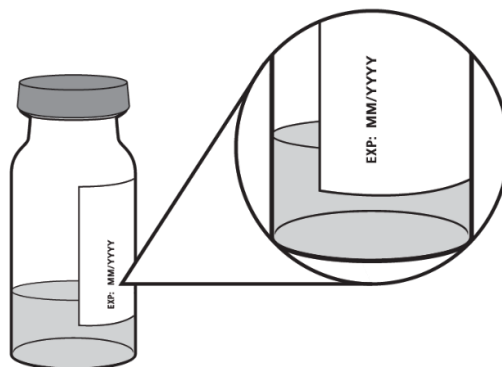
U heeft de volgende materialen nodig. Deze worden apart geleverd:



- Was uw handen met warm water en zeep.
- Vouw de 2 alcoholdoekjes en het gaasje open.

Stap 2 De flacon onderzoeken

- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de flacon na 'EXP': MM/JJJJ.



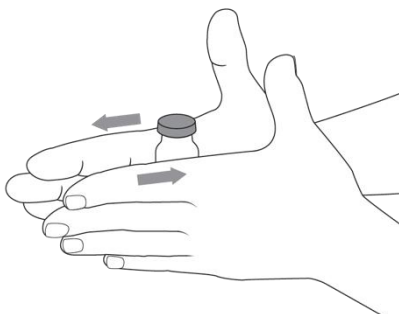
- De vloeistof moet helder en enigszins geel zijn.
- Gebruik dit geneesmiddel niet indien:
 - de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is
 - de vloeistof troebel is
 - er deeltjes in de flacon zichtbaar zijn
 - de plastic dop op een nieuwe flacon beschadigd is of ontbreekt
 - de flacon is bewaard bij temperaturen hoger dan 30 °C.

Stap 3. De flacon gereedmaken

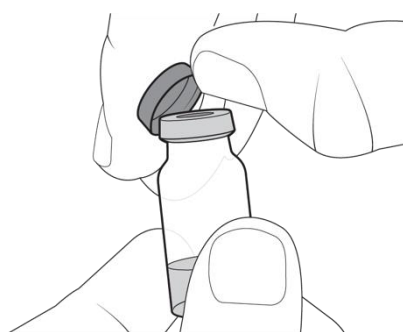
- Laat de flacon vóór gebruik op kamertemperatuur komen. U kunt dit doen door de flacon 15

minuten vóór injectie uit de koelkast te halen of door de flacon gedurende 60 seconden voorzichtig tussen de handpalmen heen en weer te rollen.

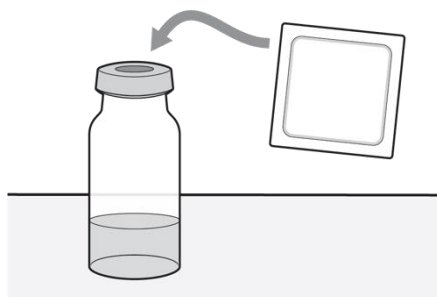
- Gebruik geen warm water, magnetron of ander apparaat om de flacon te verwarmen.
- De injectieflacon niet schudden.



- Als u een nieuwe flacon gebruikt, verwijder dan de plastic dop en gooi deze in de vuilnisbak.



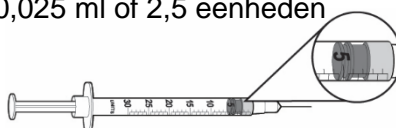
- Reinig de bovenkant van de grijze dop van de flacon met een alcoholdoekje. Gooi het gebruikte alcoholdoekje in de vuilnisbak.
- Verwijder de stop niet van de flacon.



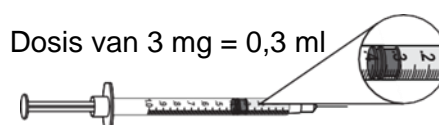
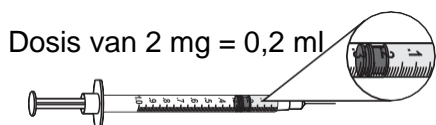
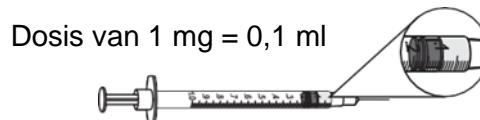
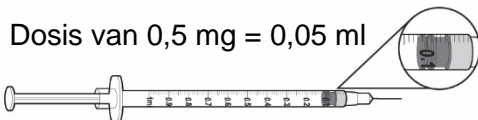
Stap 4. De spuit gereedmaken

- Gebruik voor doses van 0,25 mg (0,025 ml of 2,5 eenheden) een spuit van 0,3 ml met een schaalverdeling per 0,5 (halve) eenheid en een naald van 29 tot 31 gauge met een naaldlengte van 6 tot 13 mm die geschikt is voor onderhuidse injectie.

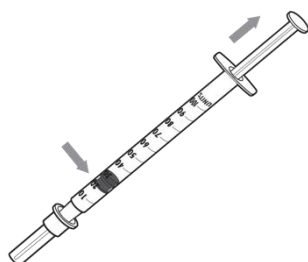
Dosis van 0,25 mg = 0,025 ml of 2,5 eenheden



- Gebruik voor doses van 0,5 mg tot 3 mg (0,05 ml tot 0,3 ml) een spuit van 1 ml met een schaalverdeling per 0,01 ml en een naald van 28 tot 29 gauge met een naaldlengte van 6 tot 13 mm die geschikt is voor onderhuidse injectie.



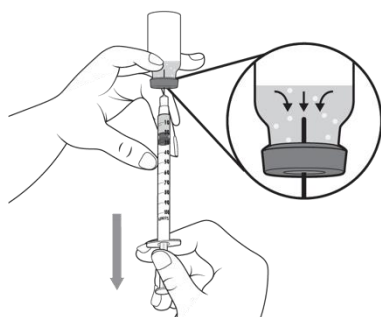
- Laat de beschermdop op de naald zitten en trek de zuiger omhoog om de spuit te vullen met een hoeveelheid lucht die overeenkomt met de hoeveelheid te gebruiken geneesmiddel.



- Verwijder de beschermdop van de naald. Trek de dop in een rechte beweging, weg van uw lichaam, van de naald.
- Plaats de flacon rechtop op een vlak oppervlak. Pak de spuit en houd deze recht boven de flacon. Steek de naald in het midden van de grijze dop van de flacon recht naar binnen.



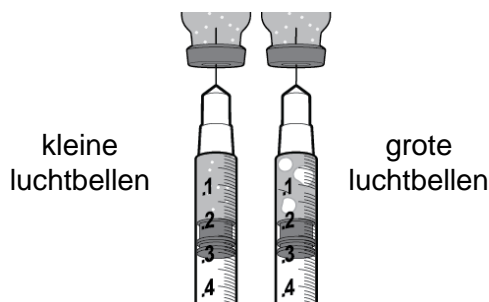
- Duw de zuiger naar beneden om de lucht uit de spuit in de flacon te injecteren.
- Draai de flacon voorzichtig ondersteboven zonder de naald te verwijderen.
- Zorg ervoor dat de punt van de naald zich volledig in het vloeibare geneesmiddel bevindt en niet in de lucht boven de vloeistof.



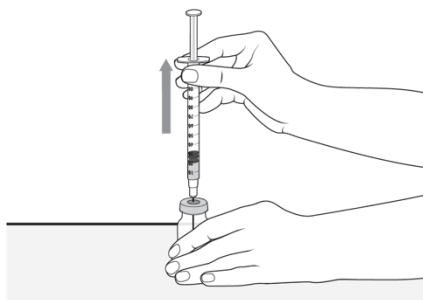
- Trek de zuiger langzaam terug om de spuit te vullen met de hoeveelheid geneesmiddel die voor

uw dosis nodig is. Let er bij het afmeten van uw dosis op dat u de eenheden vanaf het uiteinde van de spuit afleest ter hoogte van de zwarte rubberen stop.

Laat de naald in de flacon zitten en controleer of er zich geen grote luchtbelllen in de spuit bevinden.



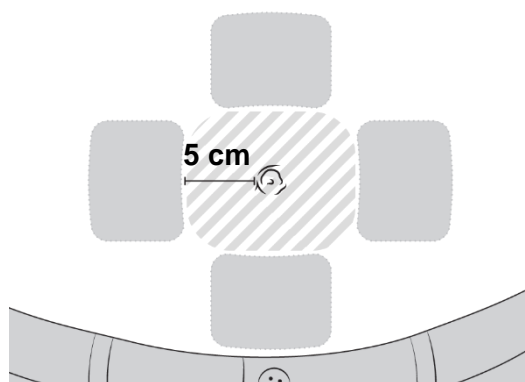
- Als u luchtbelllen ziet, moeten deze uit de spuit worden verwijderd. Ga als volgt te werk om ze te verwijderen:
 - Tik voorzichtig met uw vinger tegen de zijkant van de spuit om de luchtbelllen naar de bovenkant van de spuit te verplaatsen.
 - Leeg de spuit in de flacon.
 - Volg bovenstaande stappen om uw spuit opnieuw te vullen. Trek de zuiger ditmaal langzamer terug en zorg ervoor dat de punt van de naald zich altijd volledig in de vloeistof in de flacon bevindt om de kans op luchtbelllen te verminderen.
- Als er geen grote luchtbelllen meer in de spuit aanwezig zijn, plaatst u de flacon rechtop op een hard oppervlak.
- Houd de flacon vast met uw ene hand en houd de cilinder van de spuit vast tussen de vingertoppen van uw andere hand. Trek de naald recht omhoog en uit de flacon.



- Leg de spuit op het harde oppervlak en zorg ervoor dat de naald het oppervlak niet raakt. Plaats de dop niet terug op de naald.

Stap 5. De injectieplaats voorbereiden

- Kies het gebied in de buikstreek waar u gaat injecteren.
 - Kies iedere dag een andere injectieplaats.
 - Zorg ervoor dat de injectieplaats ten minste 5 cm van de navel verwijderd is.
 - Injecteer niet in een gebied dat rood, gezwollen of geïrriteerd is.



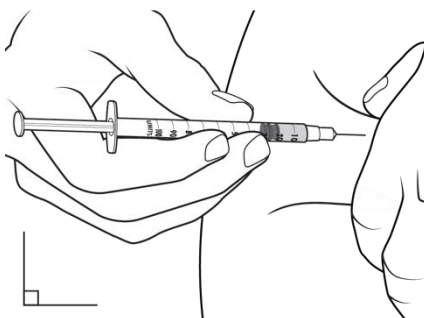
- Gebruik het tweede alcoholdoekje om de gekozen injectieplaats met een draaiende beweging te reinigen.
- Laat de huid ongeveer 10 seconden drogen.
- Het gereinigde gebied niet aanraken, droog waaieren of blazen.

Stap 6. IMCIVREE injecteren

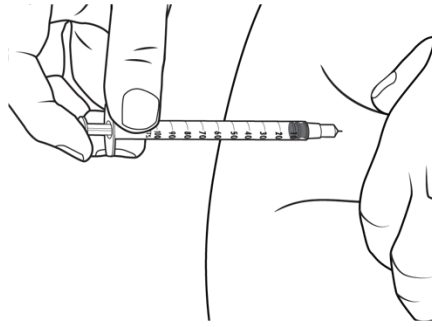
- Houd de spuit vast tussen de duim en wijsvinger van de hand waarmee u schrijft.
- Knijp ongeveer 5 cm huid voorzichtig tussen de duim en wijsvinger van uw andere hand. Blijf de huidplooi vasthouden totdat de injectie voltooid is.



- Houd het midden van de spuit vast onder een hoek van 90° ten opzichte van uw huidoppervlak en druk de naald op de injectieplaats recht in de huid. De naald moet helemaal in de huid geprikt worden.
- Druk niet op de zuiger en houd deze niet vast tijdens het inbrengen van de naald.



- Terwijl u de cilinder van de spuit vasthoudt tussen uw duim en middelvinger, drukt u de zuiger met uw wijsvinger langzaam in om het geneesmiddel te injecteren.



- Nadat u IMCIVREE heeft geïnjecteerd, telt u tot 5 om er zeker van te zijn dat er geen geneesmiddel in de spuit is achtergebleven.
- Laat de huidplooi los en trek de naald eruit.
- Gebruik een gaasje om voorzichtig druk uit te oefenen op de injectieplaats en gooi het gaasje daarna in de vuilnisbak.
- Gooi uw spuit in de naaldcontainer. Gooi de spuit niet in de vuilnisbak.
- Als er nog geneesmiddel over is in de flacon, plaatst u de flacon terug in de doos. Bewaar de doos tot het moment van de volgende dosis in de koelkast of op een veilige plaats bij een temperatuur van minder dan 30 °C.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg uw arts indien u of uw kind meer IMCIVREE heeft gebruikt dan de bedoeling is.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten het geneesmiddel te injecteren, slaat u de dosis over en injecteert u de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met het gebruik van dit geneesmiddel, kan uw honger terugkeren en kan uw gewichtsverlies stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen)

- Donkere gebieden of plekken op uw huid
- Pijn, blauwe plekken of ontsteking (roodheid en/of zwelling) op de injectieplaats
- Misselijkheid of overgeven (braken)
- Hoofdpijn
- Spontane peniserecties

Vaak (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen)

- Droge, rode of jeukende huid
- Pijn
- Toegenomen transpiratie
- Verkleurde gebieden of vlekken op uw huid
- Letsels op uw huid (beschadigde huid)
- Haaruitval
- Vermoeid gevoel
- Zich zwak voelen
- Droge mond

- Slechte spijsvertering (indigestie)
- Diarree
- Gevoel van obstipatie (verstopping)
- Buikpijn
- Duizeligheid
- Vaker erecties van de penis
- Slaapproblemen
- Depressief gevoel
- Verandering in seksuele opwindning
- Toegenomen seksueel verlangen
- Nieuwvorming op de huid
- Rugpijn
- Spierkrampen
- Pijn in armen of benen
- Opvliegers
- Vertigo (draaiduizeligheid)

Soms (kunnen bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen)

- Bruine vlekjes of sproeten op de huid
- Roodheid van de huid
- Huiduitslag
- Lijnen of striemen op uw huid
- Verandering van haarkleur
- Bultjes op de huid
- Ontsteking van de huid
- Kleurverandering van de nagels of ribbels op de nagels
- Pijn op de borst
- Gevoeligheid voor warmte of koude
- Jeuk rond de plaats van de injectie
- Koude rillingen
- Een koud gevoel
- Een warm gevoel
- Verkleurd tandvlees
- Opgezette buik
- Speekseltoename
- Flatulentie (winderigheid)
- Brandend maagzuur
- Sufheid
- Verhoogde gevoeligheid voor zicht, geluid, aanraking, reuk
- Migrainehoofdpijn
- Verlies of verandering van reukzin
- Smaakstoornissen
- Angst
- Verandering van stemming
- Ejaculatiestoornis
- Bij vrouwen: onvermogen om seksueel opgewonden te raken of te blijven
- Ongemak of gevoeligheid van geslachtsorganen
- Verminderd seksueel verlangen
- Bij vrouwen: aandoening van geslachtsorganen
- Depressieve stemming
- Slaapstoornis
- Nieuwvorming in het oog
- Nachtmerries
- Vlakke, gekleurde moedervlek op uw huid
- Gewrichtspijn
- Geeuwen
- Hoesten

- Loopneus
- Pijn in de spieren of botten van de borstkas
- Verkleuring van het oogwit
- Gele verkleuring van de ogen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

IMCIVREE moet tot de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C. IMCIVREE mag gedurende maximaal 30 dagen of tot de uiterste houdbaarheidsdatum (als dat eerder is) ook worden bewaard op kamertemperatuur (niet boven 30 °C). Bewaar alle injectieflacons (ook de flacons die u heeft geopend) in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. 28 dagen na het eerste gebruik van een flacon moet u deze weggooien.

Niet in de vriezer bewaren.

Als IMCIVREE is blootgesteld aan temperaturen boven de 30 °C, mag het middel niet worden gebruikt en moet het worden weggegooid overeenkomstig lokale richtlijnen. Gebruik dit geneesmiddel niet als er deeltjes in de flacon zichtbaar zijn of de vloeistof troebel is.

Gebruik voor iedere injectie een nieuwe spuit.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is setmelanotide. Elke multidosisflacon bevat 10 mg setmelanotide in 1 ml oplossing.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- benzylalcohol (zie rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?)
- N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfo-ethanolamine natriumzout (mPEG-2000-DSPE)
- Natriumcarboxymethylcellulose (zie rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?)
- Mannitol
- Fenol
- Dinatriumedetaat (zie rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?)

- Water voor injectie

Hoe ziet IMCIVREE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IMCIVREE is een heldere, kleurloze tot enigszins gekleurde oplossing. Dit geneesmiddel wordt geleverd in heldere glazen flacons met een stop en een dop, met 1 ml oplossing voor injectie.

IMCIVREE is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 10 multidosisflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.