

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMCIVREE 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 10 mg setmelanotid.

Hvert hetteglass inneholder 10 mg setmelanotid i 1 ml oppløsning for injeksjon.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

1 ml oppløsning inneholder 10 mg benzylalkohol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Klar til svakt blakket, fargeløs til svakt farget oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

IMCIVREE er indisert for behandling av fedme og kontroll av sult assosiert med genetisk bekreftet Bardet-Biedl syndrom (BBS), funksjonstap av biallelisk proopiomelanocortin (POMC), inkludert PCSK1, mangel eller biallelisk leptinreseptor (LEPR)-mangel hos voksne og barn fra 6 år og oppover.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

IMCIVREE skal foreskrives og overvåkes av en lege med spesialitet innen fedme med underliggende genetisk etiologi.

Dosering

Mangel på POMC, inkludert PCSK1, og mangel på LEPR

Voksen populasjon og barn på 12 år og over

For voksne og barn fra 12 til 17 år er startdosen en 1 mg subkutan injeksjon én gang daglig i 2 uker. Hvis setmelanotid tolereres godt etter 2 uker (se pkt.4.4), kan dosen økes til en 2 mg subkutan injeksjon én gang daglig (tabell 1). Hvis doseøkningen ikke tolereres, kan pasienter opprettholde dosen på 1 mg én gang daglig.

Dersom det er ønskelig med ytterligere vekttap hos voksne pasienter, kan dosen økes til 2,5 mg én gang daglig gitt om subkutan injeksjon. Hvis dosen på 2,5 mg én gang daglig tolereres godt, kan dosen økes til 3 mg én gang daglig (tabell 1).

Hos pasienter i alderen 12 til 17 år, hvis vekten blir værende over 90-persentilen med 2 mg subkutan injeksjon én gang daglig, og det er ønskelig med ytterligere vekttap, kan dosen økes til 2,5 mg med en maksimal dose på 3 mg én gang daglig (tabell 1).

Tabell 1 Dosetitrering hos voksne og barn på 12 år og over

Uke	Daglig dose	Volum som skal injiseres
Uke 1 og 2	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Uke 3 og videre	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen ikke er tilstrekkelig og en dose på 2 mg én gang om dagen tolereres godt	2,5 mg én gang daglig	0,25 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen ikke er tilstrekkelig og en dose på 2,5 mg én gang om dagen tolereres godt	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

Pediatrik populasjon (barn i alderen 6 til <12 år)

For pasienter i alderen 6 til <12 år er startdosen en 0,5 mg subkutan injeksjon én gang daglig i 2 uker. Hvis dosen tolereres etter 2 uker, kan dosen økes til 1 mg én gang daglig. Hvis doseøkningen ikke tolereres, kan pediatrike pasienter opprettholde administreringen av en dose på 0,5 mg én gang daglig. Hvis 1 mg dosen tolereres etter 2 uker, kan dosen økes til 2 mg én gang daglig. Hvis vekten forblir over den 90.persentilen med 2 mg subkutan injeksjon én gang daglig, og det er ønskelig med ytterligere vekttap, kan dosen økes til 2,5 mg én gang daglig (tabell 2).

Tabell 2 Dosetitrering for barn fra 6 til <12 år

Uke	Daglig dose	Volum som skal injiseres
<i>Pasienter fra 6 til <12 år</i>		
Uke 1 og 2	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 3 til 5	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Uke 6 og videre	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen ikke er tilstrekkelig og en dose på 2 mg én gang om dagen tolereres godt	2,5 mg én gang daglig	0,25 ml én gang daglig

Legen som foreskriver bør regelmessig vurdere responsen på setmelanotidbehandlingen. Hos barn som vokser bør effekten av vekttap på vekst og modning vurderes (se pkt. 4.4).

Vekttap og kontroll av sult assosiert med setmelanotid kan opprettholdes så lenge behandlingen fortsetter uavbrutt. Hvis behandlingen avbrytes, eller hvis doseringsplanen ikke overholdes, vil symptomene på fedme på grunn av POMC- og LEPR-mangel komme tilbake.

Bardet-Biedl syndrom

Voksen populasjon og barn på 16 år og over

For voksne og barn mellom 16 og 17 år følges dosetitreringen i tabell 3.

Tabell 3 Dosetitrering hos voksne og barn på 16 år og over

Uke	Daglig dose	Volum som skal injiseres
Uke 1–2	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Uke 3 og videre (hvis en dose på 2 mg én gang om dagen tolereres godt)	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

Hvis startdosen på 2 mg ikke tolereres, reduseres den til 1 mg (0,1 ml) én gang daglig. Hvis den daglige dosen på 1 mg én gang daglig tolereres godt, fortsettes dosetitreringen.

Hvis en påfølgende dose ikke tolereres etter startdosen, reduseres den til forrige dosenivå. Hvis den reduserte dosen tolereres, fortsettes dosetitreringen.

Pediatrik populasjon (barn mellom 6 og <16 år)

For pasienter mellom 6 og <16 år følges dosetitreringen i tabell 4.

Tabell 4 Dosetitrering for pediatriske pasienter mellom 6 og <16 år

Uke	Daglig dose	Volum som skal injiseres
Uke 1	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Uke 2 (hvis en dose på 1 mg én gang om dagen tolereres godt)	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Uke 3 og videre (hvis en dose på 2 mg én gang om dagen tolereres godt)	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

Hvis startdosen på 1 mg ikke tolereres, reduseres den til 0,5 mg (0,05 ml) én gang daglig. Hvis den daglige dosen på 0,5 mg én gang daglig tolereres godt, økes dosen til 1 mg én gang daglig, og dosetitreringen fortsettes.

Hvis en påfølgende dose ikke tolereres etter startdosen, reduseres den til forrige dosenivå. Hvis den reduserte dosen tolereres, fortsettes dosetitreringen.

Legen som forskriver, bør regelmessig vurdere responsen på setmelanotidbehandlingen. Hos barn som vokser, bør effekten av vekttap på vekst og modning vurderes (se pkt. 4.4).

Vekttap og kontroll av sult assosiert med setmelanotid kan opprettholdes så lenge behandlingen fortsetter uavbrutt. Hvis behandlingen avbrytes, eller hvis doseringsplanen ikke overholdes, vil symptomene på fedme og/eller sult ved BBS komme tilbake.

Glemt dose

Hvis en dose blir glemt, skal planen med én gang daglig dose gjenopptas som foreskrevet med neste planlagte dose.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Mangel på POMC, inkludert PCSK1, og mangel på LEPR

For pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt 5.2) er ingen dosejusteringer nødvendig.

For voksne og barn fra 12 til 17 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2) skal dosetitreringen i tabell 5 følges.

Tabell 5 Dosetitrering hos voksne og pediatriske pasienter på 12 år og over med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Uke	Daglig dose	Volum som skal injiseres
Uke 1 og 2	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 3 og videre (hvis dosen på 0,5 mg én gang)	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig

daglig tolereres godt)		
Hvis den kliniske responsen er utilstrekkelig og dosen på 1 mg én gang daglig tolereres godt	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen er utilstrekkelig og dosen på 2 mg én gang daglig tolereres godt	2,5 mg én gang daglig	0,25 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen er utilstrekkelig og dosen på 2,5 mg én gang daglig tolereres godt	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

Reduser til 0,25 mg (0,025 ml) én gang daglig hvis startdosen på 0,5 mg ikke tolereres. Fortsett dosetitreringen hvis 0,25 mg én gang daglig tolereres.

Reduser til forrige dosenivå hvis en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres. Fortsett dosetitreringen hvis den reduserte dosen tolereres.

For pasienter fra 6 til <12 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal dosetitreringen i tabell 6 følges.

Tabell 6 Dosetitrering for pediatriske pasienter fra 6 til <12 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Uke	Daglig dose	Volum som skal injiseres
Uke 1 og 2	0,25 mg én gang daglig	0,025 ml én gang daglig
Uke 3–5 (hvis dosen på 0,25 mg én gang daglig tolereres godt)	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 6 og videre (hvis dosen på 0,5 mg én gang daglig tolereres godt)	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen er utilstrekkelig og dosen på 1 mg én gang daglig tolereres godt	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig

Hvis startdosen på 0,25 mg ikke tolereres, bør behandlingen seponeres.

Reduser til forrige dosenivå hvis en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres. Fortsett dosetitreringen hvis den reduserte dosen tolereres.

Setmelanotid er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom. Setmelanotid bør ikke administreres til pasienter med terminal nyresykdom (se pkt. 5.2).

Bardet-Biedl syndrom

For pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt 5.2) er ingen dosejusteringer nødvendig.

For voksne og barn fra 16 til 17 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2) skal dosetitreringen i tabell 7 følges.

Tabell 7 Dosetitrering hos voksne og pediatriske pasienter på 16 år og over med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Uke	Daglig dose	Volum som skal injiseres
Uke 1–2	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 3 og videre (hvis dosen på 0,5 mg én gang daglig tolereres godt)	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen er utilstrekkelig og dosen på 1 mg én gang daglig tolereres godt	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen er utilstrekkelig og dosen på 2 mg én gang daglig tolereres godt	2,5 mg én gang daglig	0,25 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen er utilstrekkelig og	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

dosen på 2,5 mg én gang daglig tolereres godt		
---	--	--

Reduser til 0,25 mg (0,025 ml) én gang daglig hvis startdosen på 0,5 mg ikke tolereres. Fortsett dosetitreringen hvis 0,25 mg én gang daglig tolereres.

Reduser til forrige dosenivå hvis en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres. Fortsett dosetitreringen hvis den reduserte dosen tolereres.

For pasienter fra 6 til <16 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal dosetitreringen i tabell 8 følges.

Tabell 8 Dosetitrering for pediatriske pasienter fra 6 til <16 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Uke	Daglig dose	Volum som skal injiseres
Uke 1–2	0,25 mg én gang daglig	0,025 ml én gang daglig
Uke 3–5 (hvis dosen på 0,25 mg én gang daglig tolereres godt)	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 6 og videre (hvis dosen på 0,5 mg én gang daglig tolereres godt)	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Hvis den kliniske responsen er tilstrekkelig og dosen på 1 mg én gang daglig tolereres godt	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig

Hvis startdosen på 0,25 mg ikke tolereres, bør behandlingen seponeres.

Reduser til forrige dosenivå hvis en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres. Fortsett dosetitreringen hvis den reduserte dosen tolereres.

Setmelanotid er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom. Setmelanotid bør ikke administreres til pasienter med terminal nyresykdom (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Setmelanotid er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Setmelanotid skal ikke gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon (<6 år)

Sikkerheten og effekten av setmelanotid hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Eldre

Selv om det ikke er observert aldersrelaterte forskjeller, foreligger det ikke tilstrekkelige data fra eldre pasienter til å bestemme om de reagerer annerledes enn yngre pasienter. Det er ingen evidens som antyder at spesielle forholdsregler er nødvendig for å behandle en eldre populasjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

For subkutan bruk.

Setmelanotid skal injiseres én gang daglig, på morgenen (for å maksimere sultreduksjonen i den våkne perioden), uten hensyn til tidspunktet for måltidene.

Setmelanotid skal injiseres subkutant på magen, og området på magen skal veksles på for hver dag.

Før behandlingen starter, skal pasientene læres opp i riktig injeksjonsteknikk av helsepersonell, for å redusere risikoen for feil under administreringen, som å stikke seg med kanylen og ufullstendig dosering. Se pakningsvedlegget for komplette administreringsinstruksjoner med illustrasjoner.

Setmelanotid skal administreres ved bruk av sprøyteevolumene og nålestørrelsene som vises i tabell 9.

Tabell 9. Sprøyter og kanylestørrelser som brukes til administrasjon av setmelanotiddosen

Setmelanotiddose	Sprøyte	Nålestørrelse og -lengde
For doser på: 0,25 mg (0,025 ml eller 2,5 enheter) én gang daglig	0,3 ml sprøyte med trinn på 0,5 (halve) enheter	29 til 31 gauge Nål på 6 til 13 mm
For doser på: 0,5 mg til 3 mg (0,05 ml til 0,3 ml) én gang daglig	1 ml sprøyte med dosetrinn på 0,01 ml	28 til 29 gauge Nål på 6 til 13 mm

For instruksjoner om hvordan håndtere IMCIVREE, se del 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåking av huden

Setmelanotid kan føre til en generalisert økt pigmentering i huden, og at eksisterende nevi blir mørkere på grunn av den farmakologiske virkningen (se punktene 4.8 og 5.1). Det skal utføres en full kroppsundersøkelse av huden årlig for å overvåke eksisterende og nye hudpigmentlesjoner før og under behandlingen med setmelanotid.

Overvåking av hjertefrekvens og blodtrykk

Hjertefrekvensen og blodtrykket skal overvåkes som en del av standard klinisk praksis ved hvert legebesøk (minst hver 6. måned) på pasienter behandlet med setmelanotid.

Langvarig penisereksjon

Spontane penisereksjoner er rapportert i kliniske studier med setmelanotid (se pkt. 4.8). Pasienter som har en penisereksjon som varer i over 4 timer, skal søke akutt medisinsk hjelp for en eventuell behandling av priapisme.

Depresjoner

I kliniske studier er det rapportert depresjoner hos pasienter som er behandlet med setmelanotid (se del 4.8).

Pasienter med depresjon må overvåkes hver gang de har avtale hos lege under behandlingen med IMCIVREE. Det bør vurderes å avbryte behandlingen med IMCIVREE hvis pasienter har selvmordstanker eller viser slik atferd.

Pediatrisk populasjon

Den forskrivende legen bør regelmessig vurdere responsen på behandlingen med setmelanotid. Hos barn som vokser bør effekten av vekttap på vekst og modning vurderes. Den forskrivende legen bør overvåke veksten (høyde og vekt) ved hjelp av alders- og kjønntilpassede vekstkurver.

Hjelpestoffer

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 10 mg benzylalkohol i hver ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Pasienter som er gravide eller ammer, skal informeres om den potensielle risikoen fra hjelpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon på grunn av den potensielle risikoen fra hjelpestoffet benzylalkohol som kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose (se også del 4.2).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si praktisk talt «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

In vitro-studier viste at setmelanotid har lavt potensial for farmakokinetiske interaksjoner relatert til cytokrom P450 (CYP)-transportører og plasmaproteinbinding.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av setmelanotid hos gravide kvinner.

Studier med dyr indikerer ikke direkte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet. Administrering av setmelanotid til drektige kaniner resulterte imidlertid i et redusert matinntak hos den drektige, noe som førte til innvirkninger på embryo-fostre (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhetsforanstaltning, skal ikke IMCIVREE startes opp under graviditet eller mens du prøver å bli gravid, ettersom vekttap under graviditeten kan føre til fosterskader.

Hvis en pasient som tar setmelanotid har nådd en stabil vekt og blir gravid, bør det vurderes å opprettholde behandling med setmelanotid. Det var ikke bevis for teratogenisitet i de ikke-kliniske dataene. Hvis en pasient som tar setmelanotid og fortsatt har nedgang i vekt, blir gravid, skal setmelanotid enten seponeres, eller dosen reduseres og pasienten overvåkes for anbefalt vektøkning under graviditeten. Behandlende lege bør nøye overvåke vekten under graviditeten hos en pasient som tar setmelanotid.

Pasienter som er gravide, må informeres om den potensielle risikoen ved bruk av hjelpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om setmelanotid skilles ut i morsmelk hos mennesker. En ikke-klinisk studie viste at setmelanotid skilles ut i melk hos ammende rotter. Ingen kvantifiserbare konsentrasjoner av setmelanotid ble påvist i plasma fra diende unger (se pkt. 5.3).

En risiko for det nyfødte/spedbarnet kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om å slutte å amme eller å seponere/avstå fra IMCIVREE-behandlingen, sett med hensyn på fordelene ved amming for barnet og fordelene med behandlingen for moren.

Pasienter som ammer, må informeres om den potensielle risikoen ved bruk av hjelpestoffet

benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker om effekten av setmelanotid på fertilitet. Studier av dyr indikerte ikke skadelige effekter med hensyn til fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

IMCIVREE har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene er hyperpigmenteringslidelser (56 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (45 %), kvalme (31 %) og hodepine (20 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier er listet opp nedenfor etter organsystemklasse og frekvens, i henhold til MedDRA-frekvenskonvensjonen definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 10 Bivirkninger

MedDRA Systemorgan-klasse	Frekvens		
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Hyperpigmentering i huden	Kløe, tørr hud, hyperhidrose, misfarget hud, hudlesjon, alopesi	Efelider, erytem, utslett, strekkmerker, endret hårfarge, lentigo, makler, hudcyste, dermatitt, neglelidelse, misfargede negler, papuløse utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet	Fatigue, asteni, smerter	Brystsmerter, temperaturintoleranse, pruritus på påføringsstedet, frysninger, føle seg kald, føle seg varm
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast	Diaré, magesmerter, tørr i munnen, dyspepsi, forstoppelse, ubehag i magen	Misfarging av gingiva, oppblåst mage, hypersekresjon av spytt, flatulens, gastroøsofageal reflukssykdom
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Søvnighet, hyperestesi, migrene, parosmi, dysgeusi,

MedDRA Systemorgan- klasse	Frekvens		
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
			angst, humørendringer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Spontan penisereksjon	Økt ereksjon, forstyrret seksuell oppfisselse, økt sexlyst	Kvinnelig seksuell oppfissingslidelse, genittalt ubehag, genitale forstyrrelser kvinne, genital hyperestesi, utløsningsforstyrrelse, reduert sexlyst
Psykiatriske lidelser		Depresjon, søvnløshet	Nedstemthet, søvnforstyrrelser, mareritt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Melanocytisk nevus	Dysplastisk nevus, nevus på øyet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter, myalgi, muskelspasm, smerter i ekstremitetene	Artralgi, muskelsmerter i brystet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Gjesping, hoste, rhinoré
Øyesykdommer			Misfarging av sklera okulær ikterus
Karsykdommer		Hetetokter	
Sykdommer i øre og labyrint		Svimmelhet	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet forekom hos 45 % av pasientene behandlet med setmelanotid. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem på injeksjonsstedet (27 %), kløe på injeksjonsstedet (21 %), indurasjon på injeksjonsstedet (13 %) og smerter på injeksjonsstedet (13 %). Disse reaksjonene var vanligvis milde, av kort varighet, og utviklet seg ikke eller førte til seponering av behandlingen. Reaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer hendelser knyttet til erytem, kløe, ødem, smerte, indurasjon, blåmerker, reaksjon, hevelse, blødning, overfølsomhet, hematom, nodul, misfarging, erosjon, betennelse, irritasjon, varme, atrofi, ubehag, tørrhet, masse, hypertrofi, utslett, arr, abscess og urtikaria.

Hyperpigmentering

Det ble observert mørkere hud hos 56 % av pasientene behandlet med setmelanotid. Dette skjedde vanligvis i løpet av 2 til 3 uker etter oppstart av behandlingen, fortsatte i løpet av behandlingen og opphørte etter seponering av behandlingen. Denne mørkningen av huden er basert på mekanismer, som skyldes stimulering av MC1-reseptoren. Hyperpigmenteringsforstyrrelser inkluderer hyperpigmentering av huden, misfarging av huden, efelider, endringer i hårfarge, lentigo, makler, misfarging av negler, melanoderma, pigmenteringsforstyrrelse, hypopigmentering av huden, solflekker, acanthosis nigrans, café-au-lait-flekker, melanocytisk hyperplasi, melanocytisk nevus, pigmentering av negler, misfarging av gingiva, leppepigmentering, misfarging av tungen, gingival hyperpigmentering, misfarging av slimhinnene i munnen og nevus i øyet.

Gastrointestinal forstyrrelse

Kvalme og oppkast ble rapportert hos henholdsvis 31 % og 12 % av pasientene som ble behandlet med setmelanotid. Kvalme og oppkast oppstod vanligvis ved oppstart av behandlingen (i løpet av den første måneden), var mild og førte ikke til seponering av behandlingen. Disse effektene var forbigående og påvirket ikke overholdelsen av de anbefalte daglige injeksjonene.

Penisereksjoner

Spontan penisereksjon og økt ereksjon ble rapportert hos henholdsvis 20 % og 8 % av de mannlige pasientene behandlet med setmelanotid; ingen av disse pasientene rapporterte om langvarig ereksjon (lenger enn 4 timer) som krevde akutt medisinsk evaluering (se pkt. 4.4). Denne effekten kan skyldes melanokortin 4 (MC4) reseptornevral stimulering.

Immunogenisitet

På grunn av de potensielt immunogene egenskapene til legemidler som inneholder proteiner eller peptider, kan pasienter utvikle antistoffer etter behandling med setmelanotid. Det var ingen observasjon av en rask nedgang i setmelanotidkonsentrasjoner som ville ha antydning tilstedeværelsen av antistoffer. I kliniske studier (RM-493-012 og RM-493-015) var frekvensen av voksne og barn med POMC- eller LEPR-mangel som screenet positivt for antistoff mot setmelanotid 68 % (19 av 28) og 32 % screenet negativt. De 68 % av pasientene som screenet positive for antistoffer mot setmelanotid, var ikke-konklusive for antistoffer mot setmelanotid i bekreftelsesanalysen.

Omtrent 13 % av voksne og pediatrike pasienter med LEPR-mangel (3 pasienter) bekreftet positive for antistoffer mot alfa-MSH som ble klassifisert som lavtiter og ikke-vedvarende. Av disse 3 pasientene (13 %) testet 2 positivt etter behandling med IMCIVREE og 1 var positiv før behandling. Ingen av pasientene med POMC-mangel ble bekreftet å ha antistoffer mot alfa-MSH.

Én pediatrik pasient med BBS på ≥ 12 år ble bekreftet positiv for antistoffer mot setmelanotid med svært lav titer.

Pediatrik populasjon

Totalt 112 pediatrike pasienter (n = 26 i alderen 6 til <12 år, n = 86 i alderen 12 til <18 år) har blitt utsatt for setmelanotid, inkludert 14 pediatrike pasienter med fedme på grunn av POMC- eller LEPR-mangel som deltok i de pivotale kliniske studiene. (n = 6 i alderen 6 til <12 år, n = 8 i alderen 12 til <18 år), og 28 pediatrike pasienter med BBS (n = 8 i alderen 6 til <12 år, n = 20 i alderen 12 til <18 år). Hyppigheten, typen og alvorlighetsgraden av bivirkningene var lik hos voksne og barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Symptomene på overdosering av setmelanotid kan omfatte kvalme og penisereksjon. I tilfelle overdosering, må passende støttebehandling startes i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer. Ved overdose må blodtrykk og hjertefrekvens overvåkes regelmessig i 48 timer, eller så lenge det er klinisk relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ennå ikke tildelt, ATC-kode: A08AA12

Virkningsmekanisme

Setmelanotid er en selektiv MC4-reseptoragonist. MC4-reseptorer i hjernen er involvert i regulering av sult, metthetsfølelse og energiforbruk. I genetiske former for fedme assosiert med utilstrekkelig aktivisering av MC4-reseptoren, antas setmelanotid å gjenopprette MC4-reseptorveisaktiviteten for å redusere sult og fremme vekttap gjennom redusert kaloriinntak og økt energiforbruk.

Farmakodynamiske effekter

Hudpigmentering

Setmelanotid er en selektiv MC4-reseptoragonist med mindre aktivitet ved melanokortin 1 (MC1)-reseptoren. MC1-reseptoren uttrykkes på melanocytter, og aktivisering av denne reseptoren fører til akkumulering av melanin og økt hudpigmentering uavhengig av det ultrafiolette lyset (se punktene 4.4 og 4.8).

Klinisk effekt og sikkerhet

Mangel på POMC, inkludert PCSK1, og mangel på LEPR

Sikkerheten og effekten av setmelanotid for behandling av fedme på grunn av POMC og LEPR-mangel ble fastslått i 2 identisk utformede, 1-årige open-label pivotale studier, hver med en dobbeltblind, placebokontrollert avvenningsperiode.:

- Studie 1 (RM-493-012) registrerte pasienter fra 6 år og oppover med genetisk bekreftet fedme på grunn av POMC-mangel (inkludert PCSK1).
- Studie 2 (RM-493-015) registrerte pasienter fra 6 år og oppover med genetisk bekreftet fedme på grunn av LEPR-mangel.

I begge studiene hadde voksne pasienter en kroppsmasseindeks (BMI) på ≥ 30 kg m². Vekt hos barn var ≥ 95 . persentilen ved vurdering fra vekstkurve.

Dosetitrering skjedde over en 2 til 12-ukers periode, etterfulgt av en 10-ukers open-label behandlingsperiode. Pasienter som oppnådde minst 5 kg vekttap (eller minst 5 % vekttap hvis baseline kroppsvekt var <100 kg) ved slutten av open-label-behandlingsperioden fortsatte til en dobbeltblind, placebokontrollert, abstinensperiode som varte i 8 uker (4 ukers placebobehandling og 4 ukers setmelanotidbehandling). Etter seponeringssekvensen startet pasientene på nytt aktiv behandling med setmelanotid i behandlingsdosen i opptil 32 uker. 21 pasienter (10 i studie 1 og 11 i studie 2) har blitt behandlet i minst 1 år og er inkludert i effektanalysene.

Ytterligere støttestudier ble samlet i en utprøverledet studie og en pågående forlengelsesstudie.

Studie 1 (RM-493-012)

I studie 1 oppfylte 80 % av pasientene med fedme på grunn av POMC-mangel det primære endepunktet, og oppnådde ≥ 10 % vekttap etter 1 års behandling med setmelanotid, og 50 % av pasientene med fedme på grunn av POMC-mangel oppnådde en forhåndsdefinert klinisk meningsfull ≥ 25 % forbedring i sultpoengsum fra baseline etter 1 år (tabell 11).

Statistisk signifikant og klinisk meningsfull gjennomsnittlig prosentvis reduksjon fra baseline for kroppsvekt på 25,6 % ble rapportert for studie 1. Endringer i sult ble vurdert ved hjelp av et pasient- og omsorgsspørreskjema som ble utfyllt daglig for «mest sult i løpet av de siste 24 timene» etter 1 år for pasienter ≥ 12 år. Statistisk signifikant og klinisk meningsfylt gjennomsnittlig prosent reduseres fra baseline for sult som et ukentlig gjennomsnitt de siste 24 timene på 27,1 % ble rapportert for studie 1 (tabell 12).

Når behandlingen med setmelanotid ble trukket tilbake hos pasienter som hadde gått ned i vekt i løpet av den 10 ukers open-label-perioden, økte disse pasientene i vekt (figur 1) og gjennomsnittlig sultpoeng økte i løpet av de 4 ukene med placebobehandling.

Tabell 11 Andel pasienter som oppnådde minst 10 % vekttap og andelen pasienter som oppnådde minst 25 % forbedring i daglig sult fra baseline etter 1 år i studie 1

Parameter	Statistikk	
Pasienter som oppnådde minst 10 % vekttap etter 1 år (N=10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90 % CI ¹	(49,31 %, 96,32 %)
	P-verdi ²	<0,0001
Pasienter som oppnådde minst 25 % sultforbedring fra baseline etter 1 år (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % CI ¹	(19,29, 80,71)
	P-verdi ¹	0,0004

Merk: Analysesettet inkluderer pasienter som mottok minst 1 dose medikament og hadde minst 1 baselinevurdering.

1 Fra Clopper-Pearson-metoden (eksakt)

2 Testing av nullhypotesen: Andel=5 %

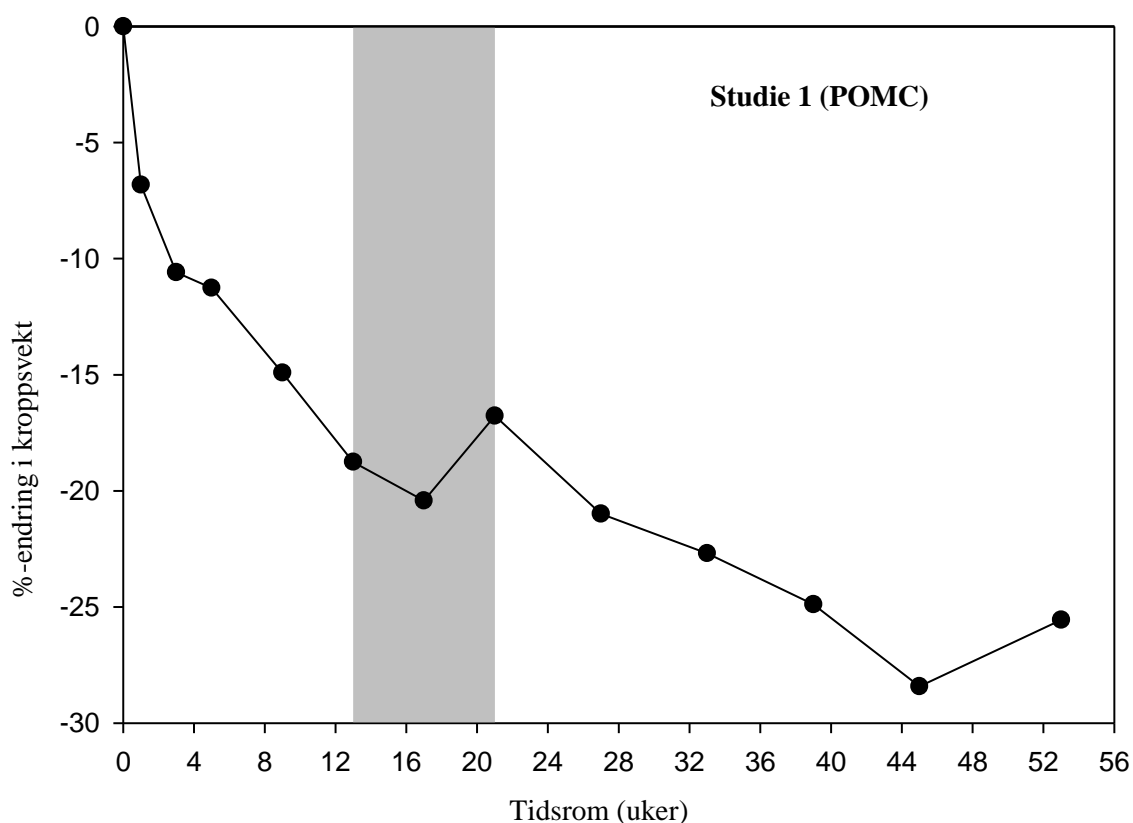
Tabell 12 Prosentendring fra baseline i vekt og sult etter 1 år i studie 1

Parameter	Statistikk	Kroppsvekt (kg) (N=9)	Sultpoeng ¹ (N=7)
Baseline	Gj. snitt (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Median	114,7	8,0
	Min, Maks	55,9, 186,7	7, 9
1 år	Gj. snitt (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Median	82,7	6,0
	Min, Maks	54,5, 121,8	3, 8
Prosentendring fra baseline til 1 år (%)	Gj. snitt (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Median	-27,3	-14,29
	Min, Maks	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	LS gj.snitt	-25,39	-27,77
	90 % CI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	P-verdi	<0,0001	0,0005

Merk: Denne analysen inkluderer pasienter som mottok minst én dose medikamenter, hadde minst en baselinevurdering og viste til ≥ 5 kg vekttap (eller 5 % av kroppsvekten hvis vekten var < 100 kg ved baseline) i løpet av den 12-ukes open-label-behandlingsperioden og fortsatte inn i den dobbeltblinde, placebokontrollerte abstinensperioden.

¹ Sult varierer fra 0 til 10 på en skala av Likert-typen; 0= ikke sulten i det hele tatt og 10 = mest mulig sulten. Sultpoeng ble registrert i en daglig dagbok, og ble gjennomsnittsberegnet for å beregne en ukentlig poengsum for analyse.

Figur 1 Endring i prosent av kroppsvekt fra baseline etter besøk (studie 1 [N=9])



Studie 2 (RM-493-015)

I studie 2 oppfylte 46 % av pasientene med fedme på grunn av LEPR-mangel det primære endepunktet, og oppnådde en vektreduksjon på ≥ 10 % etter 1 års behandling med setmelanotid, og 73 % av pasientene med fedme på grunn av LEPR-mangel oppnådde en forhåndsdefinert klinisk meningsfull ≥ 25 % forbedring i sultpoengsum fra baseline ved 1 år (tabell 13).

Statistisk signifikante og klinisk meningsfulle gjennomsnittlige prosentvise reduksjoner fra baseline for kroppsvekt på 12,5 % ble rapportert for studie 2. Endringer i sult ble vurdert ved hjelp av et pasient- og omsorgsspørreskjema som ble utfylt daglig for «mest sult i løpet av de siste 24 timene» etter 1 år for pasienter ≥ 12 år. Statistisk signifikante og klinisk meningsfulle gjennomsnittlige prosentvise reduksjoner fra baseline for sult som et ukentlig gjennomsnitt de siste 24 timene på 43,7 % ble rapportert for studie 2 (tabell 14).

Når behandlingen med setmelanotid ble trukket tilbake hos pasienter som hadde gått ned i vekt i løpet av den 10 ukers open-label-perioden, økte disse pasientene i vekt (figur 2) og gjennomsnittlig sultpoeng økte i løpet av de 4 ukene med placebobehandling.

Tabell 13 Andel pasienter som oppnådde minst 10 % vekttap og andelen pasienter som oppnådde minst 25 % forbedring i daglig sult fra baseline etter 1 år i studie 2

Parameter	Statistikk	
Pasienter som oppnådde minst 10 % vekttap etter 1 år (N=11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % CI ¹	(19,96 %, 72,88 %)
	P-verdi ²	0,0002
Pasienter som oppnår minst 25 % sultforbedring fra baseline etter 1 år (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % CI ¹	(43,56, 92,12)
	P-verdi ¹	<0,0001

Merk: Analysesettet inkluderer pasienter som mottok minst 1 dose medikament og hadde minst 1 baselinevurdering.

1 Fra Clopper-Pearson-metoden (eksakt)

2 Testing av nullhypotesen: Andel=5 %

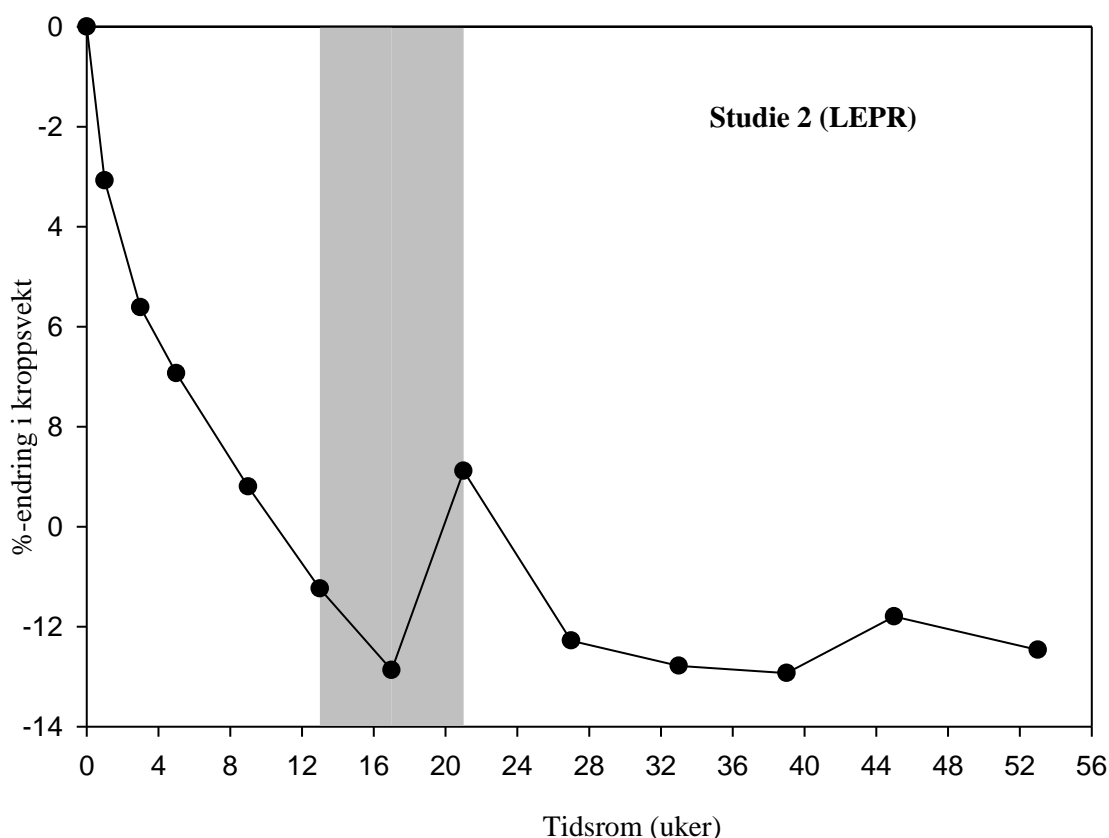
Tabell 14 Prosentendring fra baseline i vekt og sult etter 1 år i studie 2

Parameter	Statistikk	Kroppsvekt (kg) (N=7)	Sultpoeng ¹ (N=7)
Baseline	Gj. snitt (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Median	120,5	7,0
	Min, Maks	89,4, 170,4	6, 8
1 år	Gj. snitt (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Median	104,1	3,0
	Min, Maks	81,7, 149,9	2, 8
Prosentvis endring fra baseline til 1 år (%)	Gj. snitt (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Median	-15,3	-52,7
	Min, Maks	-23,3, 0,1	-67, 0
	LS Gj. snitt	-12,47	-41,93
	90 % CI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	P-verdi	<0,0001	<0,0001

Merk: Denne analysen inkluderer pasienter som mottok minst én dose medikamenter, hadde minst en baselinevurdering og viste til ≥ 5 kg vekttap (eller 5 % av kroppsvekten hvis vekten var <100 kg ved baseline) i løpet av den 12-ukes open-label-behandlingsperioden og fortsatte inn i den dobbeltblinde, placebokontrollerte abstinensperioden.

¹ Sult varierer fra 0 til 10 på en skala av Likert-typen; 0= ikke sulten i det hele tatt og 10 = mest mulig sulten. Sultpoeng ble registrert i en daglig dagbok, og ble gjennomsnittsberegnet for å beregne en ukentlig poengsum for analyse.

Figur 2 Prosentvis kroppsvektendring fra baseline ved besøk (studie 2 [N=7])



Bardet-Biedl syndrom

Studie 3 (RM-493-023)

Sikkerhet og effekt av IMCIVREE til behandling av pasienter på 6 år og over med fedme på grunn av BBS, ble vurdert ved en klinisk studie over 1 år med en 14 ukers placebokontrollert periode (studie 3 [RM-493-023]). Studien registrerte pasienter på 6 år og over med fedme og BBS. Voksne pasienter hadde en BMI på ≥ 30 kg/m². Pediatriske pasienter hadde en BMI ≥ 97 . prosentil for alder og kjønn ved bruk av vekstdiagramvurderinger.

Egnede pasienter deltok i en 14 ukers randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert behandlingsperiode (periode 1) etterfulgt av en 38 ukers åpen behandlingsperiode (periode 2), der alle pasientene fikk setmelanotid. For å opprettholde blindingen gjennom periode 2 ble det brukt dosetritrering til en fast dose på 3 mg i de første 2 ukene av både periode 1 og periode 2. Trettito pasienter har vært behandlet i minst 1 år og er inkludert i effektanalysene.

I studie 3 overholdt 35,7 % av pasientene med BBS i alderen ≥ 12 år og 46,7 % av pasientene med BBS i alderen ≥ 18 år det primære endepunktet og oppnådde et vekttap på ≥ 10 % etter 1 års behandling med setmelanotid (tabell 15). Effekten av IMCIVREE på kroppsvekten hos pasienter som ble vurdert av utprøver som kognitivt svekket, var lignende med pasienter som ikke var kognitivt svekket.

I studie 3 førte ~52 ukers behandling med setmelanotid til klinisk betydningsfulle reduksjoner i BMI Z-skår hos 100 % av BBS-pasientene i alder < 12 år, med konsistente resultater observert hos pasienter ≥ 12 og < 18 år. Hos pasienter på < 18 år var gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i BMI Z-skår 0,75 og gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i prosent av den 95. prosentilen for BMI for alder og kjønn var 17,3 %.

Pasienter på 12 år og over som kunne selvrapportere om sult, registrerte daglig maksimal sult i en dagbok som ble vurdert etter Daily Hunger Questionnaire Item 2. Sulten ble skåret på en skala med 11

punkter, fra 0 (“ikke sulten i det hele tatt”) til 10 (“så sulten som mulig”). Statistisk signifikante og klinisk betydningsfulle gjennomsnittlige prosentvise reduksjoner fra baseline ved 1 år for mest/verst sult på 30,5 % ble rapportert for studie 3 (tabell 16).

Tabell 15 Kroppsvekt (kg) – andel av alle pasienter, pasienter med BBS på ≥12 år og pasienter med BBS på ≥18 år som oppnådde minst 10 % vekttap fra baseline ved 1 år (studie 3 [fullt analysesett])

Parameter	Statistikk ¹	Pasienter ≥12 år	Pasienter ≥18 år
Pasienter som oppnår minst 10 % vekttap ved år 1	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95 % KI ¹	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	P-verdi	0,0002	0,0003

¹ Anslått %, 95 % konfidensintervall og p-verdi er basert på Rubins regel. P-verdi er ensidig og sammenlignet med alfa = 0,025.

Tabell 16 Daglige sultskår – endring fra baseline ved 1 år hos alle pasienter og pasienter med BBS på ≥12 år (studie 3 [fullt analysesett])

Tidspunkt	Statistikk	Pasienter ≥12 år
Baseline	N	14
	Gjennomsnitt (SD)	6,99 (1,893)
	Median	7,29
	Min, maks	4,0, 10,0
Uke 52	N	14
	Gjennomsnitt (SD)	4,87 (2,499)
	Median	4,43
	Min, maks	2,0, 10,0
Endring ved uke 52	N	14
	Gjennomsnitt (SD)	-2,12 (2,051)
	Median	-1,69
	Min, maks	-6,7, 0,0
	95 % KI ¹	-3,31, -0,94
	p-verdi ¹	0,0010
% endring ved uke 52	N	14
	Gjennomsnitt (SD)	-30,45 (26,485)
	Median	-25,00
	Min, maks	-77,0, 0,0
	95 % KI ¹	-45,74, -15,16
	p-verdi ¹	0,0004

Forkortelser: KI = konfidensintervall; Maks = maksimum; Min = minimum; SD = standardavvik

¹ 95 % KI og p-verdi er basert på Rubins regel; p-verdi er ensidig.

Merk: Baseline er den siste vurderingen før igangsetting av behandling med setmelanotid i begge studier.

Merk: Daily Hunger Questionnaire blir ikke administrert til pasienter <12 år eller pasienter med kognitiv svekkelse som vurdert av utprøver.

Til støtte for IMCIVREEs effekt på vekttap var det generelle tallmessige forbedringer i de kardiometabolske parameterne, som blodtrykk, lipider, glykemiske parametere og midjeomkrets.

Pediatrisk populasjon

I kliniske studier var 42 av pasientene som ble behandlet med setmelanotid i alderen 6 til 17 år ved baseline (14 pasienter med POMC-, PCSK1- eller LEPR-mangel og 28 pasienter med BSS). Samlet sett var effekten og sikkerheten hos disse yngre pasientene lik eldre pasienter som ble studert. Det ble observert betydelige reduksjoner i BMI. Hos pasienter som ennå ikke hadde fullført vekstperioden, ble det observert passende progresjon i pubertetsutvikling og i høyde i løpet av studieperioden.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å

presentere resultater fra studier med setmelanotid i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av appetitt og generelle ernæringsforstyrrelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den gjennomsnittlige steady state setmelanotid $C_{max,ss}$, AUC_{tau} , og trough konsentrasjon for en 3 mg dose administrert subkutan til ellers friske frivillige med overvekt (N = 6) én gang daglig i 12 uker var henholdsvis 37,9 ng/ml, 495 h * ng/ml og 6,77 ng/ml. Steady-state plasmakonsentrasjoner av setmelanotid ble oppnådd innen 2 dager med daglig dosering av 1-3 mg setmelanotid. Akkumuleringen av setmelanotid i den systemiske sirkulasjonen under dosering én gang daglig over 12 uker var omtrent 30 %. Setmelanotid AUC og C_{max} økte proporsjonalt etter flere doser subkutan administrering i det foreslåtte doseområdet (1-3 mg).

Det ble gjennomført en populasjons-PK-modell som besto av 120 personer i 8 studier på ellers friske frivillige med overvekt eller pasienter med sjeldne genetiske fedmesykdommer. Studiepopulasjonen besto av 51 menn og 69 kvinner i alderen 10 til 65 år og vekt fra 55,9 til 209 kg. Det var 4 barn i alderen 10 til <12 år og 19 ungdommer i alderen 12 til <17 år i datasettet. Studier registrerte 29 ellers friske frivillige med overvekt og 91 pasienter med sjeldne genetiske fedmesykdommer.

Absorpsjon

Etter subkutan injeksjon av setmelanotid økte steady-state plasmakonsentrasjonene av setmelanotid sakte og nådde maksimale konsentrasjoner ved en median t_{max} på 8,0 timer etter dosering. Den absolutte biotilgjengeligheten etter subkutan administrering av setmelanotid er ikke undersøkt hos mennesker. Anslag for den interindividuelle variabiliteten (CV %) fra populasjons-PK-modellen var 28,7 % (CL/F) og den intraindividuelle variabiliteten var 27,6 %.

PK for setmelanotid hos pasienter med BBS var lignende med det som ble målt i populasjonen med pasienter med POMC-, PCSK1- og LEPR-mangel, noe som antyder at sykdomstilstanden alene ikke påvirker PK for setmelanotid.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum av setmelanotid etter subkutan administrering av setmelanotid 3 mg én gang daglig ble estimert fra populasjons-PK-modellen til å være 48,7 l. Setmelanotidbindingen til humant plasmaprotein er 79,1 %.

In vitro-eksperimenter indikerer at setmelanotid ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

In vitro-data indikerer at det er svært usannsynlig at setmelanotid er et P-gp- eller BCRP-substrat.

Biotransformasjon

Setmelanotid så ikke ut til å bli metabolisert av rotte-, ape- eller humane levermikrosomer eller hepatocytter eller nyremikrosomer.

Eliminasjon

Den effektive eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) av setmelanotid var omtrent 11 timer. Total tilsynelatende steady state-clearance av setmelanotid etter subkutan administrering av 3 mg én gang daglig ble estimert fra populasjons-PK-modellen til 4,86 l/t.

Omtrent 39 % av den administrerte setmelanotid-dosen ble utskilt uendret i urinen i løpet av det 24-timers doseringsintervallet etter subkutan administrering av 3 mg én gang daglig.

Linearitet/ikke-linearitet

Setmelanotid AUC and C_{max} økte omtrent lineært med dosen etter flere doser subkutan administrering i det foreslåtte doseområdet (1-3 mg).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Setmelanotid er evaluert hos pediatrike pasienter (i alderen 6 til 17 år). Simuleringer fra populasjons-PK-analysene antyder litt høyere eksponering hos yngre pasienter (som også har lavere kroppsvekt) og gir støtte for doseringsplanen hos pasienter som er 6 år og eldre.

Eldre populasjoner

Tilgjengelige data fra et lite utvalg eldre pasienter antyder ingen markerte endringer i eksponeringen for setmelanotid med økt alder. Disse dataene er imidlertid for begrensede til at man kan trekke sikre konklusjoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske analyser viste henholdsvis 12 %, 26 % og 49 % lavere clearance (CL/F) av setmelanotid hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Mangel på POMC, inkludert PCSK1, og mangel på LEPR

Ingen dosejusteringer er nødvendig for pasienter med lett (anslått glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] på 60–89 ml/min/1,73 m²) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR på 30–59 ml/min/1,73 m²). Dosejusteringer anbefales for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2). Setmelanotid bør ikke administreres til pasienter med terminal nyresykdom (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2).

Bardet-Biedl syndrom

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett (anslått glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] på 60–89 ml/min/1,73 m²) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR på 30–59 ml/min/1,73 m²). Dosejusteringer er anbefalt for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2). Setmelanotid skal ikke administreres til pasienter med nyresykdom i siste stadium (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Setmelanotid er stabil hos hepatocytter hos mennesker, rotter og aper – derfor ble det ikke utført en studie på pasienter med nedsatt leverfunksjon. IMCIVREE skal ikke brukes til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kroppsvekt

Setmelanotid CL/F varierte med kroppsvekten i henhold til et fast allometrisk forhold.

Kjønn

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til setmelanotid basert på kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier om sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenisitet, fertilitet, teratogenisitet eller utvikling etter fødselen.

En reproduksjonsstudie med utvikling på kaniner avslørte økning i embryo-fosterresorpsjon og tap etter implantasjon hos drektige kaniner behandlet med setmelanotid. Disse effektene ble tilskrevet ekstreme reduksjoner i matforbruket fra moren relatert til den primære farmakodynamiske aktiviteten til setmelanotid. Lignende reduksjoner i matforbruk og relatert tap av embryo-fosteret ble ikke observert i en reproduksjonsstudie med utvikling hos rotter. Ingen teratogene effekter ble observert hos noen av artene.

Doserelatert setmelanotidkonsentrasjon ble observert i melk 2 timer etter subkutan injeksjon i fasen for avvenning av en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter. Ingen kvantifiserbare setmelanotidkonsentrasjoner ble påvist i plasma fra ammende unger i noen dose.

I motsetning til primater, ble variable kardiovaskulære effekter, som økt hjertefrekvens og blodtrykk, observert hos rotter og minigriser. Årsaken til disse artsforskjellene er uklar. Hos rotter ble den doseavhengige effekten av setmelanotid på hjertefrekvens og blodtrykk var knyttet til en økning i sympatisk tone, og de ble funnet å avta gradvis ved gjentatt daglig dosering.

Minimal cytoplasmatisk vakuolering relatert til hjelpestoffet mPEG-DSPE ble observert i choroid plexus etter kronisk administrering hos voksne rotter og aper. Choroid plexus-vakuolering ble ikke observert hos ungdomsrotter behandlet med setmelanotid/mPEG-DSPE fra 7 til 55 dager etter fødselen ved 9,5 ganger den menneskelige dosen av mPEG-DSPE fra 3 mg setmelanotid på mg/m²/dag.

De tilgjengelige karsinogenisitetsdataene i Tg.rasH2-mus indikerer at setmelanotid mPEG-DSPE ikke utgjør en kreftfremkallende risiko for pasienter, med en sikkerhetsmargin på 17 for setmelanotid basert på AUC og en dosemargin på 16 for mPEG-DSPE på en mg/m² /dag-basis, ved den kliniske dosen 3 mg/dag. På grunn av mangel på bekymringer om kreftfremkalling fra tilgjengelige ikke-kliniske og kliniske data om setmelanotid, er det ikke utført en 2-årig kreftfremkallende studie på rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

N-(karbonyl-metoksypolyetylen glykol 2000)-1,2-distearoyl-glysero-3-fosfoetanolamin natriumsalt (mPEG-2000-DSPE)

Karmellosenatrium

Mannitol

Fenol

Benzylalkohol

Dinatriumedetat

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første gangs bruk

28 dager eller til utløpsdatoen (avhengig av hva som kommer først).

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt demonstrert i 28 dager ved 2 til 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn, etter at hetteglasset er åpnet, kan det oppbevares i maksimalt 28 dager ved 2 °C til 30 °C. Andre oppbevaringstider og -betingelser under bruk er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Uåpnede hetteglass kan oppbevares ved romtemperatur, men ikke over 30 °C, i opptil 30 dager.

For oppbevaringsbetingelser etter at legemidlet er tatt ut av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2R- flerdose-hetteglass med klart glass type I med brombutylpropp og aluminiumshette.

Pakker med:

- 1 flerdose-hetteglass.
- 10 flerdose-hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

IMCIVREE skal fjernes fra kjøleskapet ca. 15 minutter før administrering. Alternativt kan pasienter varme produktet før administrering ved å rulle hetteglasset forsiktig mellom håndflatene i 60 sekunder.

IMCIVREE skal inspiseres før hver injeksjon, og løsningen skal ikke brukes hvis den er uklar eller inneholder partikler.

Hvis IMCIVREE utsettes for temperaturer >30 °C, skal den kastes og ikke brukes.

Bruk alltid en ny sprøyte for hver injeksjon for å forhindre forurensning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. juli 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset reseptplikt. (se vedlegg I: Sammendrag av produkttegenskaper, avsnitt 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
YTRE KARTONG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMCIVREE 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Setmelanotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 10 mg setmelanotid i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mPEG-2000-DSPE, karmellosenatrium, mannitol, fenol, benzylalkohol, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 flerdose hetteglass (1 ml).

10 flerdose hetteglass (1 ml).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

For subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte det mot lys.

Uåpnet hetteglass
Oppbevares i kjøleskap.

Etter åpning
Oppbevares ved høyst 30 °C.
Kast etter 28 dager.
Åpningsdato:

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

IMCIVREE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

IMCIVREE 10 mg/ml injeksjon
setmelanotid
For s.c.-bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Flerdose-hetteglass (1 ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

IMCIVREE 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning setmelanotid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, eller apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva IMCIVREE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker IMCIVREE
3. Hvordan du bruker IMCIVREE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IMCIVREE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva IMCIVREE er og hva det brukes mot

IMCIVREE inneholder virkestoffet setmelanotid. Det brukes hos voksne og barn fra 6 år og oppover for å behandle fedme forårsaket av visse genetiske tilstander som påvirker hvordan hjernen din styrer sultfølelsen..

De genetiske tilstandene dette legemidlet brukes til å behandle er:

- Bardet-Biedl syndrom (BBS)
- Fedme forårsaket av mangel på POMC (pro-opiomelanokortin)
- Fedme forårsaket av mangel på PCSK1 (Proteinkonvertasesubtilisin/kexin-type 1)
- Fedme forårsaket av mangel på LEPR (leptinreseptor).

Ved disse tilstandene mangler pasientene visse naturlige stoffer som er involvert i å kontrollere appetitten, eller disse stoffene fungerer ikke som de skal. Dette øker sultfølelsen og fører til fedme. Legemidlet hjelper til med å gjenopprette appetittkontrollen og reduserer symptomene på tilstanden.

2. Hva du må vite før du bruker IMCIVREE

Bruk ikke IMCIVREE

- dersom du er allergisk overfor setmelanotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek eller sykepleier før du bruker IMCIVREE.

Før du begynner og under behandlingen med dette legemidlet, bør legen undersøke om huden din har merker eller mørke områder. Mens du bruker dette legemidlet, kan du få flere merker eller mørke

flekker på huden din. En sjekk før du starter behandlingen vil hjelpe deg med å identifisere eventuelle nye merker som dukker opp etter at du har brukt dette legemidlet.

Det er veldig vanlig (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) at mannlige pasienter får spontane penisereksjoner når de bruker dette legemidlet. Hvis en ereksjon varer mer enn 4 timer, må du snarest oppsøke lege. Langvarige ereksjoner (priapisme) kan redusere muligheten for å få ereksjon i fremtiden hvis de ikke blir behandlet.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 6 år, da det ikke finnes noen informasjon om bruk hos barn under denne alderen.

Andre legemidler og IMCIVREE

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det anbefales ikke å bruke IMCIVREE under graviditet eller mens du prøver å bli gravid, da det ikke er undersøkt hos gravide kvinner. Vekttap under graviditet kan skade fosteret.

Snakk med legen din før du tar dette legemidlet hvis du ammer. Legen din vil diskutere fordelene og risikoen ved å ta IMCIVREE i perioden du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

IMCIVREE inneholder benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 10 mg benzylalkohol i hver 1 ml, som tilsvarer 1 mg for hver mg av dosen din.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt «metabolsk acidose»).

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du har lever eller nyresykdom. Dette er da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt «metabolsk acidose»).

IMCIVREE inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker IMCIVREE

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

IMCIVREE gis som en injeksjon under huden, én gang daglig om morgenen. Legemidlet er til langvarig bruk.

Legen din vil gi deg råd om riktig dose som skal injiseres.

Fedme forårsaket av mangel på pro-opiomelanokortin, fedme forårsaket av mangel på

proproteinkonvertasesubtilisin/kexin-type og fedme forårsaket av mangel på leptinreseptor.

For voksne og barn på 12 år og over anbefales følgende doser:

Behandlingsuke	Daglig dose i mg	Volum som skal injiseres
Uke 1–2	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Uke 3 og videre	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	2,5 mg én gang daglig	0,25 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

For barn i alderen 6 til <12 år anbefales følgende doser:

Behandlingsuke	Daglig dose i mg	Volum som skal injiseres
Uke 1–2	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 3–5	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Uke 6 og videre	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	2,5 mg én gang daglig	0,25 ml én gang daglig

Ingen endring av doseregimet er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nyresykdom.

For voksne og barn fra 12 til 17 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er anbefalte doser som følger:

Behandlingsuke	Daglig dose i mg	Volum som skal injiseres
Uke 1 og 2	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 3 og videre (hvis bivirkningene er akseptable)	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	2,5 mg én gang daglig	0,25 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

Hvis bivirkningene av startdosen på 0,5 mg ikke tolereres, blir den redusert til 0,25 mg (0,025 ml).

Hvis bivirkningene av den daglige dosen på 0,25 mg er godt tolerert, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres, vil dosen bli redusert til forrige dosenivå. Hvis bivirkningene av den reduserte dosen er godt tolerert, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av dosen på 3 mg ikke tolereres, blir den redusert til 2,5 mg, og du fortsetter på denne dosen.

Hos barn i alderen 6 til under 12 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er anbefalte doser som følger:

Behandlingsuke	Daglig dose i mg	Volum som skal injiseres
Uke 1 og 2	0,25 mg én gang daglig	0,025 ml én gang daglig
Uke 3–5 (hvis bivirkningene tolereres)	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 6 og videre (hvis bivirkningene tolereres)	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene tolereres	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig

Hvis bivirkningene av startdosen på 0,25 mg ikke er akseptable, bør behandlingen seponeres.

Hvis bivirkningene av en påfølgende dose etter startdosen ikke er akseptable, vil dosen bli redusert til forrige dosenivå. Hvis bivirkningene av den reduserte dosen er godt tolerert, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av dosen på 2 mg ikke er akseptable, blir den redusert til 1 mg, og du fortsetter på denne dosen.

Bardet-Biedl syndrom

Hos voksne og barn på 16 år og over anbefales følgende doser:

Behandlingsuke	Daglig dose i mg	Volum som skal injiseres
Uke 1–2	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Uke 3 og videre (hvis bivirkningene er akseptable)	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

Hvis bivirkningene av startdosen på 2 mg ikke er akseptable, blir den redusert til 1 mg (0,1 ml). Hvis bivirkningene av dosen på 1 mg én gang daglig er akseptable, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres, vil dosen bli redusert til forrige dosenivå. Hvis bivirkningene av den reduserte dosen er godt tolerert, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av dosen på 3 mg ikke er akseptable, blir den redusert til 2 mg, og du fortsetter på denne dosen.

Hos barn i alderen 6 til under 16 år anbefales følgende doser:

Behandlingsuke	Daglig dose i mg	Volum som skal injiseres
Uke 1	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Uke 2 (hvis bivirkningene er akseptable)	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Uke 3 og videre (hvis bivirkningene er akseptable)	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

Hvis bivirkningene av startdosen på 1 mg ikke er akseptable, blir den redusert til 0,5 mg (0,05 ml). Hvis bivirkningene av dosen på 0,5 mg er akseptable, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres, vil dosen bli redusert til forrige dosenivå. Hvis bivirkningene av den reduserte dosen er godt tolerert, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av dosen på 3 mg ikke er akseptable, blir den redusert til 2 mg, og du fortsetter på denne dosen.

Hos pasienter med lett eller moderat nyresykdom trengs ingen endringer i doseregimet.

Hos voksne og barn mellom 16 og 17 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales følgende doser:

Behandlingsuke	Daglig dose i mg	Volum som skal injiseres
Uke 1–2	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 3 og videre (hvis bivirkningene er akseptable)	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	2,5 mg én gang daglig	0,25 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	3 mg én gang daglig	0,3 ml én gang daglig

Hvis bivirkningene av startdosen på 0,5 mg ikke er akseptable, blir den redusert til 0,25 mg (0,025 ml). Hvis bivirkningene av dosen 0,25 mg én gang daglig er akseptable, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres, vil dosen bli redusert til forrige dosenivå. Hvis bivirkningene av den reduserte dosen er godt tolerert, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av dosen på 3 mg ikke er akseptable, blir den redusert til 2,5, og du fortsetter på denne dosen.

Hos barn i alderen 6 til under 16 år med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales følgende doser:

Behandlingsuke	Daglig dose i mg	Volum som skal injiseres
Uke 1–2	0,25 mg én gang daglig	0,025 ml én gang daglig
Uke 3–5 (hvis bivirkningene er akseptable)	0,5 mg én gang daglig	0,05 ml én gang daglig
Uke 6 og videre (hvis bivirkningene er akseptable)	1 mg én gang daglig	0,1 ml én gang daglig
Hvis dosen ikke er tilstrekkelig og bivirkningene er akseptable	2 mg én gang daglig	0,2 ml én gang daglig

Hvis bivirkningene av startdosen på 0,25 mg ikke er akseptable, bør behandlingen seponeres.

Hvis bivirkningene av en påfølgende dose etter startdosen ikke tolereres, vil dosen bli redusert til forrige dosenivå. Hvis bivirkningene av den reduserte dosen er godt tolerert, fortsetter dosetitreringen.

Hvis bivirkningene av dosen på 2 mg ikke er akseptable, blir den redusert til 1 mg, og du fortsetter på denne dosen.

Legen din skal regelmessig sjekke hvor godt dette legemidlet fungerer. Legen kan justere dosen om nødvendig. Hos barn og ungdom som vokser bør effekten på vekttap samt vekst og utvikling overvåkes.

Dette legemidlet er ment for langvarig bruk. Hvis du stopper å bruke eller bruker legemidlet uregelmessig, kan dette føre til at symptomene dine kommer tilbake eller forverres. Sørg for å følge doseringsplanen som instruert av legen din eller apoteket nøye.

Hvordan injisere IMCIVREE

IMCIVREE injiseres i fettlaget under huden, i magen. Legen din, apoteket eller sykepleieren vil vise deg hvordan du gjør dette. Når du er komfortabel med å sette sprøyten på deg selv eller barnet ditt, vil du kunne gjøre dette hjemme.

IMCIVREE skal injiseres om morgenen for å maksimere sultreduksjonen når du er våken. IMCIVREE kan tas uten hensyn til tidspunkt for måltider.

Les nøye de følgende instruksjonene før du injiserer IMCIVREE.

Trinn 1. Forbered injeksjonen

- Finn fram utstyret du trenger og legg det på en ren, flat overflate.

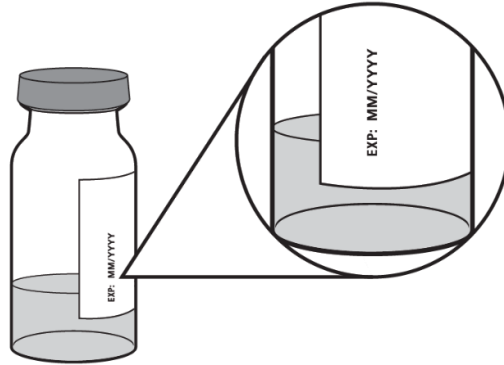
Du trenger følgende utstyr som leveres hver for seg:



- Vask hendene med såpe og varmt vann.
- Åpne de 2 spritserviettene og gasbindet.

Trinn 2 Undersøk hetteglasset

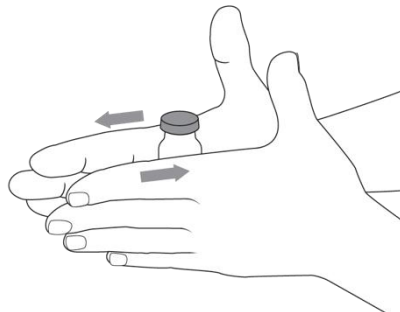
- Sjekk utløpsdatoen på etiketten på hetteglasset, dette vises etter «EXP»: MM/ÅÅÅÅ.



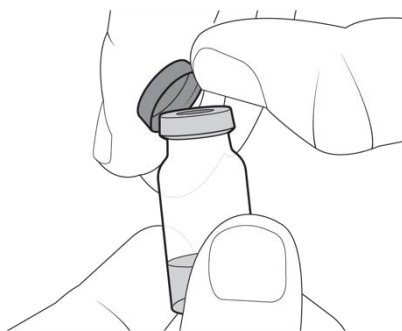
- Væsken skal være fargeløs til litt gulaktig.
- Må ikke brukes dersom:
 - utløpsdatoen har gått ut
 - væsken er uklar
 - det er flytende partikler i hetteglasset
 - plasthetten på et nytt hetteglass er ødelagt eller mangler
 - hetteglasset har blitt oppbevart ved temperaturer over 30 °C.

Trinn 3. Forbered hetteglasset

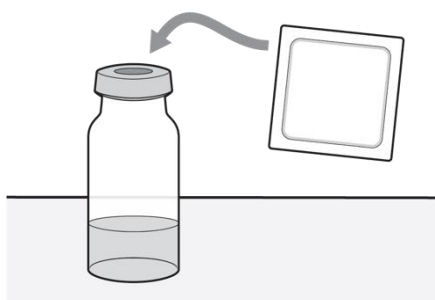
- La hetteglasset nå romtemperatur før bruk. Dette kan gjøres ved å ta hetteglasset ut av kjøleskapet 15 minutter før injeksjon, eller ved å rulle hetteglasset forsiktig mellom håndflatene i 60 sekunder.
- Ikke bruk varmt vann, mikrobølgeovn eller annet apparat til å varme opp hetteglasset.
- Ikke rist hetteglasset



- Hvis du bruker et nytt hetteglass, må du fjerne plastlokket og kaste det i husholdningsavfallet.



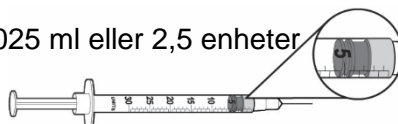
- Rengjør toppen av den grå hetteglasstopperen med en spritserviett. Kast den brukte spritservietten i husholdningsavfallet.
- Ikke fjern hetteglasstopperen



Trinn 4. Forbered sprøyten

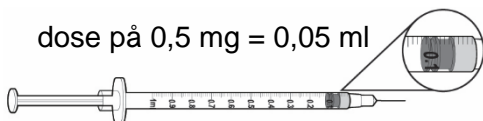
- Til doser på 0,25 mg (0,025 ml eller enheter på 2,5) brukes en sprøyte på 0,3 ml med enhetstrinn på 0,5 (halve) og en kanyle på 29 til 31 gauge som er 6 til 13 mm lang og egnet for subkutan injeksjon.

dose på 0,25 mg = 0,025 ml eller 2,5 enheter

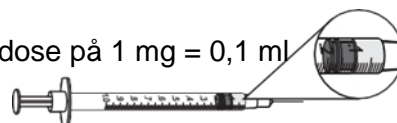


- Til doser på 0,5 mg til 3 mg (0,05 ml til 0,3 ml) brukes en sprøyte på 1 ml med doseringstrinn på 0,01 ml og en kanyle på 28 til 29 gauge som er 6 til 13 mm lang og egnet for subkutan injeksjon.

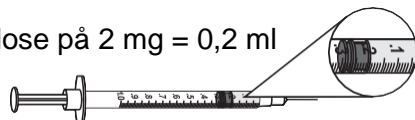
dose på 0,5 mg = 0,05 ml



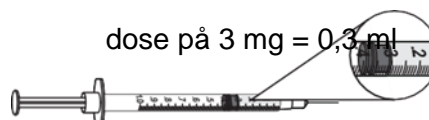
dose på 1 mg = 0,1 ml



dose på 2 mg = 0,2 ml



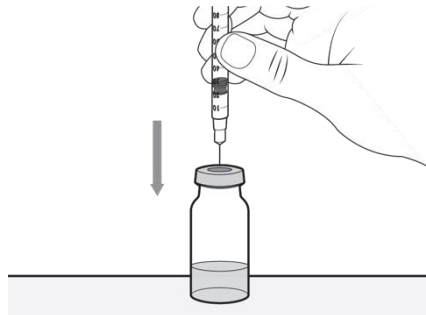
dose på 3 mg = 0,3 ml



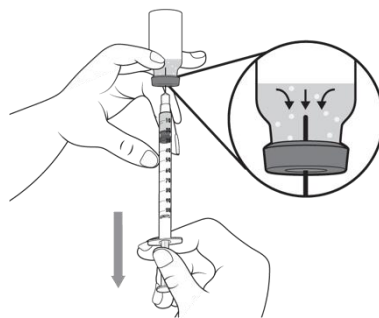
- Behold kanylehetten på og trekk stempelet tilbake for å fylle sprøyten med den mengden luft som tilsvarer mengden medisinen som skal brukes.



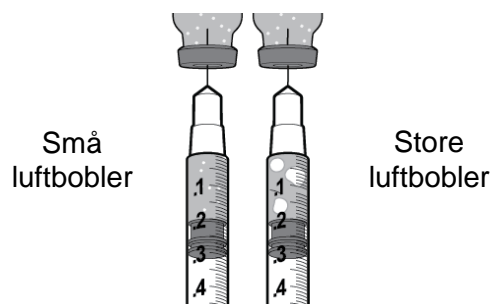
- Fjern kanylehetten fra sprøyten. Trekk hetten rett av og vekk fra kroppen din.
- Plasser hetteglasset loddrett på en flat overflate. Hold sprøyten og plasser den rett over hetteglasset. Sett kanylen rett ned i midten av den grå hetteglasstopperen.



- Skyv stempelet ned for å injisere luften fra sprøyten inn i hetteglasset.
- Snu hetteglasset forsiktig opp ned uten å fjerne kanylen.
- Forsikre deg om at kanylespissen er helt inne i legemiddelvæsken og ikke i luften over væsken.



- Trekk stempelet sakte tilbake for å fylle sprøyten med den mengden legemiddel som trengs for dosen din. Når du måler dosen, må du huske å lese enhetene fra enden nærmest den svarte gummipropfen.
- Hold kanylen i hetteglasset og sjekk om det er store luftbobler i sprøyten.



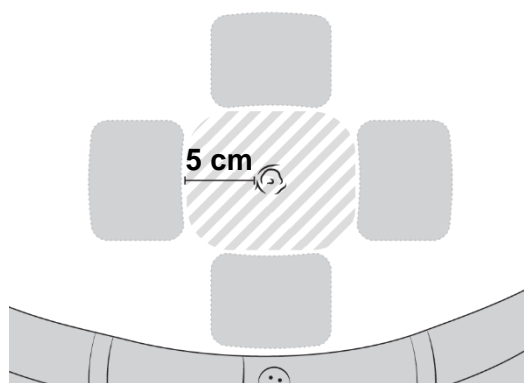
- Alle eventuelle luftbobler må fjernes fra sprøyten. For å fjerne dem:
 - Knips forsiktig på siden av sprøyten med fingeren for å flytte luftboblen til toppen av sprøyten.
 - Tøm innholdet i sprøyten tilbake i hetteglasset.
 - Følg trinnene ovenfor for å fylle sprøyten igjen. Trekk stemplet saktere denne gangen, og sørg for at kanylespissen alltid er helt inne i væsken i hetteglasset for å redusere muligheten for luftbobler.
- Plasser hetteglasset loddrett på en hard overflate når det ikke lenger finnes noen store luftbobler i sprøyten.
- Hold hetteglasset med den ene hånden og sprøytehylsen mellom fingertuppene på den andre hånden. Trekk kanylen rett opp og ut av hetteglasset.



- Plasser sprøyten på den harde overflaten, og pass på at kanylen ikke berører overflaten. Ikke sett på kanylehetten på nytt.

Trinn 5. Klargjør injeksjonsstedet

- Velg injeksjonsområdet på magen.
 - Bytt injeksjonssted hver dag.
 - Injeksjonsstedet må være minst 5 cm fra navlen.
 - Ikke injiser på et område med rød, hoven eller irritert hud.



- Rengjør det valgte injeksjonsstedet med den andre spritservietten. Bruk sirkulære bevegelser.
- La huden tørke i rundt 10 sekunder.
 - Ikke rør, blås eller bruk føner på det rengjorte området

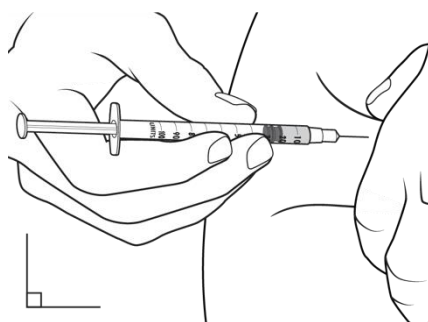
Trinn 6. Injisere IMCIVREE

- Plasser sprøyten mellom tommelen og pekefingeren på hånden du skriver med.
- Klem forsiktig rundt 5 cm hud mellom tommelen og pekefingeren med den andre hånden.

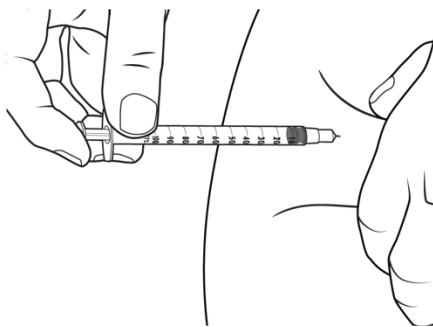
- Sørg for at du holder i hudfolden til injeksjonen er fullført.



- Hold på midten av sprøyten i en vinkel på 90 ° mot huden din og skyv kanylen rett inn i injeksjonsstedet. Pass på at kanylen går helt inn
- Ikke hold eller trykk på stempelet mens du setter inn kanylen



- Hold sprøytehylsen mellom tommelen og langfingeren, og bruk pekefingeren til å skyve stempelet sakte inn for å injisere legemiddel.



- Tell til 5 etter at du har injisert IMCIVREE for å forsikre deg om at alt legemidlet har gått ut av sprøyten.
- Slipp huden som du klemte og trekk ut kanylen.
- Bruk et gasbind og press forsiktig på injeksjonsstedet. Kast deretter gasbindet i husholdningsavfallet.
- Legg den brukte sprøyten i kanylebeholderen. Den må ikke kastes i husholdningsavfallet.
- Hvis det fremdeles er igjen legemiddel i hetteglasset, må du legge hetteglasset tilbake i esken og oppbevar det enten i kjøleskapet eller på et trygt sted ved en temperatur under 30 °C til det er tid for neste dose.

Dersom du tar for mye av IMCIVREE

Kontakt legen din dersom du eller barnet ditt har tatt mer IMCIVREE enn dere burde.

Dersom du har glemt å ta IMCIVREE

Hvis du glemmer å injisere legemidlet, hopper du over dosen og injiserer neste dose til vanlig tid. Du

skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med IMCIVREE

Hvis du slutter å bruke dette legemidlet, kan sulten komme tilbake og vekttapet ditt kan stoppe opp.

Spør lege eller apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Mørke områder eller flekker på huden
- Smerter, blåmerker eller betennelser (rødhet og/eller hevelse) på injeksjonsstedet
- Kvalme eller oppkast
- Vondt i hodet
- Spontane penisereksjoner

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Tørr, rød eller hud som klør
- Smerter
- Økt svetting
- Misfargede områder eller flekker på huden
- Hudlesjoner
- Hårtap
- Føler deg trøtt
- Svakhetsfølelse
- Tørr munn
- Fordøyelsesbesvær
- Diaré
- Forstoppelse
- Vondt i magen
- Svimmelhet
- Økte penisereksjoner
- Problemer med å sove
- Føler deg deprimert
- Endret seksuell opphisselse
- Økt seksuell lyst
- Svulster i huden
- Ryggsmerter
- Muskelkramper
- Smerter i armer eller ben
- Hetetokter
- Svimmelhet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Brune flekker eller fregner i huden
- Rødhet i huden
- Utslett
- Linjer eller striper i huden
- Endret hårfarge
- Kuler på huden
- Betennelse i huden
- Fargeforandringer eller sprekker på neglene
- Brystsmerter
- Følsomhet mot varme eller kulde

- Kløe rundt injeksjonsstedet
- Frysninger
- Føler deg kald
- Føler deg varm
- Misfarget tannkjøtt
- Oppblåst mage
- Økt spyttproduksjon
- Luft i magen (flatulens)
- Halsbrann
- Døsighet
- Økt følsomhet for syn, lyd, berøring, lukt
- Migrene
- Tap av eller endret luktesans
- Smaksforstyrrelser
- Angst
- Humørendringer
- Ejakulasjonsforstyrrelse
- Manglende evne til å oppnå eller opprettholde seksuell opphisselse hos kvinner
- Følsomhet eller ubehag i kjønnsorganer
- Redusert seksuell lyst
- Lidelser i de kvinnelige kjønnsorganene
- Nedstemthet
- Søvnlidelser
- Øyesvulster
- Mareritt
- Flate, fargede føflekker i huden
- Leddsmerter
- Gjesping
- Hoste
- Rennende nese
- Smerter i muskler eller skjelett i brystet
- Misfarging i den hvite delen av øynene
- Gule øyne

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer IMCIVREE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

IMCIVREE skal oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C inntil utløpsdatoen som står på esken. Alternativt kan IMCIVREE oppbevares ved romtemperatur, ved høyst 30 °C, i opptil 30 dager eller til utløpsdatoen, avhengig av hva som kommer først. Oppbevar alle hetteglassene (også de du har åpnet) i originalemballasjen for å beskytte dem mot lys. Etter at du først har brukt hetteglass, skal det kastes etter 28 dager.

Dette legemidlet skal ikkefryses.

Hvis IMCIVREE utsettes for temperaturer over 30 °C, må det ikke brukes. Kast legemidlet i henhold

til lokale retningslinjer. Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager flytende partikler eller at væsken er uklar.

Bruk alltid en ny sprøyte for hver injeksjon.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IMCIVREE

- Virkestoffet er setmelanotid. Hvert flerdose-hetteglass inneholder 10 mg setmelanotid i 1 ml oppløsning.

De andre ingrediensene er:

- benzylalkohol (se del 2 Hva du må vite før du bruker IMCIVREE)
- N- (karbonyl-metoksypolyetylen glykol 2000) -1,2-distearoyl-glysero-3-fosfoetanolamin natriumsalt (mPEG-2000-DSPE)
- Karmellosenatrium (se del 2 Hva du må vite før du bruker IMCIVREE)
- Mannitol
- Fenol
- Dinatriumedetat (se del 2 Hva du må vite før du bruker IMCIVREE)
- Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan IMCIVREE ser ut og innholdet i pakningen

IMCIVREE er en klar fargeløs til svakt farget løsning.

Dette legemidlet kommer i klare hetteglass med plugg og hette, som inneholder 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

IMCIVREE er tilgjengelig i pakninger på 1 eller 10 flerdose-hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.