

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg setmelanotid.

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg setmelanotid i 1 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 ml lösning innehåller 10 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till lätt opalescent, färglös till svagt färgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

IMCIVREE är indicerat för behandling av genetiskt betingad övervikt och kontroll av hunger vid bekräftat Bardet-Biedls syndrom (BBS), bekräftad biallelisk funktionsförlust eller brist på pro-opiomelanokortin (POMC), inklusive PCSK1, eller biallelisk leptinreceptor-brist (LEPR) hos vuxna och barn från och med 6 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

IMCIVREE ska förskrivas och övervakas av läkare med expertis inom övervikt med underliggande genetisk etiologi.

Dosering

Brist på POMC, inklusive PCSK1 och LEPR-brist

Vuxen population och barn över 12 år

För vuxna och barn mellan 12 och 17 år är startdosen 1 mg en gång dagligen genom subkutan injektion i 2 veckor. Om setmelanotid tolereras väl (se avsnitt 4.4) kan dosen ökas efter 2 veckor till 2 mg en gång dagligen genom subkutan injektion (tabell 1). Om doshöjningen inte tolereras kan patienter fortsätta få dosen 1 mg en gång dagligen.

Om ytterligare viktminskning önskas hos vuxna patienter kan dosen ökas till 2,5 mg en gång dagligen genom subkutan injektion. Om dosen om 2,5 mg en gång dagligen tolereras väl kan den ökas till 3 mg en gång dagligen (tabell 1).

Om vikten förblir över 90-percentilen med 2 mg en gång dagligen genom subkutan injektion och ytterligare viktminskning önskas kan dosen ökas till 2,5 mg med en högsta dos på 3 mg en gång dagligen hos patienter mellan 12 och 17 år (tabell 1).

Tabell 1 Dostitrering hos vuxna och pediatrika patienter 12 år eller äldre

| Vecka | Daglig dos | Volym att injicera |
|--|-------------------------|--------------------------|
| Vecka 1–2 | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 2 mg en gång dagligen tolereras väl | 2,5 mg en gång dagligen | 0,25 ml en gång dagligen |
| Om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 2,5 mg en gång dagligen tolereras väl | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Pediatrik population (barn 6 till < 12 år)

För patienter i åldern 6 till < 12 år är startdosen 0,5 mg en gång dagligen genom subkutan injektion i 2 veckor. Om dosen tolereras efter 2 veckor kan den ökas till 1 mg en gång dagligen. Om doshöjningen inte tolereras kan pediatrika patienter fortsätta få dosen 0,5 mg en gång dagligen. Om dosen om 1 mg tolereras efter 2 veckor kan den ökas till 2 mg en gång dagligen. Om vikten förblir över 90-percentilen med 2 mg en gång dagligen genom subkutan injektion och ytterligare viktminskning önskas kan dosen ökas till 2,5 mg en gång dagligen (tabell 2).

Tabell 2 Dostitrering för pediatrika patienter från 6 till < 12 år

| Vecka | Daglig dos | Volym att injicera |
|--|-------------------------|--------------------------|
| Barn från 6 till < 12 år | | |
| Vecka 1–2 | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Vecka 3–5 | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 6 | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 2 mg en gång dagligen tolereras väl | 2,5 mg en gång dagligen | 0,25 ml en gång dagligen |

Förskrivande läkare ska med jämna mellanrum bedöma svaret på behandling med setmelanotid. Hos växande barn ska viktminskningens effekt på tillväxt och mognad utvärderas (se avsnitt 4.4).

Viktminskning och kontroll av hunger förknippad med setmelanotid kan fortsätta så länge som behandlingen fortsätter utan avbrott. Om behandlingen avbryts eller om följsamheten till doseringen inte upprätthålls kommer symtomen på POMC- och LEPR-bristrelaterad övervikt att återkomma.

Bardet-Biedls syndrom

Vuxen population och barn över 16 år

För vuxna och barn i åldern 16 till 17 år ska dostitreringen i tabell 3 följas.

Tabell 3 Dostitrering för vuxna och pediatrika patienter 16 år eller äldre

| Vecka | Daglig dos | Volym att injicera |
|---|-----------------------|-------------------------|
| Vecka 1–2 | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 (om dosen 2 mg en gång dagligen tolereras väl) | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Om startdosen 2 mg inte tolereras, minska till 1 mg (0,1 ml) en gång dagligen. Om dosen 1 mg en gång dagligen tolereras, fortsatt dostitrering.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsätt dositering.

Pediatrik population (barn i åldern 6 till < 16 år)

För patienter i åldern 6 till < 16 år ska dositeringen i tabell 4 följas.

Tabell 4 Dostitering för pediatrika patienter från 6 till < 16 år

| Vecka | Daglig dos | Volym att injicera |
|---|-----------------------|-------------------------|
| Vecka 1 | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Vecka 2 (om dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl) | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 (om dosen 2 mg en gång dagligen tolereras väl) | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Om startdosen 1 mg inte tolereras, minska till 0,5 mg (0,05 ml) en gång dagligen. Om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras, öka dosen till 1 mg en gång dagligen och fortsätt dositering.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsätt dositering.

Förskrivande läkare ska med jämna mellanrum bedöma svaret på behandlingen med setmelanotid. Hos växande barn ska viktminskningens effekt på tillväxt och mognad utvärderas (se avsnitt 4.4).

Viktminskning och kontroll av hunger förknippad med setmelanotid kan fortsätta så länge som behandlingen fortsätter utan avbrott. Om behandlingen avbryts eller om följsamheten till doseringen inte upprätthålls kommer symtomen på övervikt och/eller hunger vid BBS att återkomma.

Missad dos

Om patienten missar en dos ska doseringen en gång dagligen återupptas med den förskrivna dosen vid nästa inplanerade dos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Brist på POMC, inklusive PCSK1, och LEPR-brist

För patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) krävs ingen dosjustering.

För vuxna och barn i åldern 12 till 17 år med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) ska dositeringen i tabell 5 följas.

Tabell 5 Dostitering för vuxna och pediatrika patienter 12 år eller äldre med kraftigt nedsatt njurfunktion

| Vecka | Daglig dos | Volym att injicera |
|---|-------------------------|--------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 (om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl) | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 2 mg en gång dagligen tolereras väl | 2,5 mg en gång dagligen | 0,25 ml en gång dagligen |
| Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 2,5 mg | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

| | | |
|--------------------------------|--|--|
| en gång dagligen tolereras väl | | |
|--------------------------------|--|--|

Om startdosen 0,5 mg inte tolereras, minska till 0,25 mg (0,025 ml) en gång dagligen. Om dosen 0,25 mg en gång dagligen tolereras, fortsatt dositering.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

För patienter i åldern 6 till < 12 år med kraftigt nedsatt njurfunktion, ska dositering i tabell 6 följas.

Tabell 6 Dostitering för pediatrika patienter från 6 till < 12 år med kraftigt nedsatt njurfunktion

| Vecka | Daglig dos | Volym att injicera |
|---|--------------------------|---------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,25 mg en gång dagligen | 0,025 ml en gång dagligen |
| Vecka 3–5 (om dosen 0,25 mg en gång dagligen tolereras väl) | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 6 (om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl) | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |

Om startdosen 0,25 mg inte tolereras ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

Setmelanotid har inte studerats hos patienter med njursjukdom i slutstadiet. Setmelanotid ska inte ges till patienter med njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 5.2).

Bardet-Biedls syndrom

För patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) krävs ingen dosjustering.

För vuxna och barn i åldern 16 till 17 år med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) ska dositeringen i tabell 7 följas.

Tabell 7 Dostitering till vuxna och pediatrika patienter 16 år eller äldre med allvarligt nedsatt njurfunktion

| Vecka | Daglig dos | Volym att injicera |
|---|-------------------------|--------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 (om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl) | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 2 mg en gång dagligen tolereras väl | 2,5 mg en gång dagligen | 0,25 ml en gång dagligen |
| Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 2,5 mg en gång dagligen tolereras väl | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Om startdosen 0,5 mg inte tolereras, minska till 0,25 mg (0,025 ml) en gång dagligen. Om dosen 0,25 mg en gång dagligen tolereras, fortsatt dositering.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

För patienter i åldern 6 till < 16 år med allvarligt nedsatt njurfunktion, ska dositeringen i tabell 8 följas.

Tabell 8 Dostitering för pediatrika patienter från 6 till < 16 år med allvarligt nedsatt njurfunktion

| Vecka | Daglig dos | Volym att injicera |
|---|--------------------------|---------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,25 mg en gång dagligen | 0,025 ml en gång dagligen |
| Vecka 3–5 (om dosen 0,25 mg en gång dagligen tolereras väl) | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 6 (om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl) | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |

Om startdosen 0,25 mg inte tolereras ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

Setmelanotid har inte studerats hos patienter med njursjukdom i terminalfas. Setmelanotid ska inte ges till patienter med njursjukdom i terminalfas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Setmelanotid har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Setmelanotid ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population (< 6 år)

Säkerhet och effekt för setmelanotid för barn under 6 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Även om inga tydliga åldersrelaterade skillnader har observerats, är data som erhållits från äldre patienter inte tillräckliga för att fastställa om de svarar annorlunda än yngre patienter. Det finns inget som indikerar att någon särskild försiktighet krävs vid behandling av en äldre population (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Avsett för subkutan användning.

Setmelanotid ska injiceras en gång dagligen vid dagens början (för att maximera hungerminskningen under vakenhetsperioden), oavsett vilken tid måltider intas.

Setmelanotid ska injiceras subkutant i buken genom att växla bukområde varje dag.

Innan behandlingen inleds ska hälso- och sjukvårdspersonal träna patienterna i korrekt injektionsteknik för att minska risken för administreringsfel såsom nålstick och ofullständig dosering. Se bipacksedeln för fullständiga administreringsanvisningar med illustrationer.

Setmelanotid ska administreras med hjälp av sprutor med de volymer och nålstorlekar som visas i tabell 9.

Tabell 9 Administreringssprutor och nålstorlek per setmelanotiddos

| Setmelanotiddos | Spruta | Nålens grovlek och längd |
|---|---|--------------------------------------|
| För doser på: 0,25 mg (0,025 ml eller 2,5 enheter) en gång dagligen | 0,3 ml spruta med gradering i dossteg om 0,5 (halva) enheter | 29 till 31 gauge 6 till 13 mm nål |
| För doser på: 0,5 mg till 3 mg (0,05 ml till 0,3 ml) en gång dagligen | 1 ml spruta med gradering i dossteg om 0,01 ml | 28 till 29 gauge 6 till 13 mm nål |

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om hur IMCIVREE ska hanteras

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hudövervakning

Setmelanotid kan på grund av sin farmakologiska effekt leda till generaliserad ökad hudpigmentering och mörkfärgning av befintliga nevi (se avsnitt 4.8 och 5.1). Helkroppsundersökningar av huden ska utföras årligen för att övervaka befintliga och nya pigmenterade hudlesioner före och under behandling med setmelanotid.

Övervakning av hjärtfrekvens och blodtryck

Hjärtfrekvens och blodtryck ska övervakas som del av klinisk standardpraxis vid varje läkarbesök (minst var 6:e månad) för patienter som behandlas med setmelanotid.

Förlängd erektion

Spontana erektioner har rapporterats i kliniska prövningar med setmelanotid (se avsnitt 4.8). Patienter som har en erektion som varar längre än 4 timmar bör instrueras att söka akutvård för potentiell behandling av priapism.

Depression

I kliniska prövningar har depression rapporterats hos patienter som behandlades med setmelanotid (se avsnitt 4.8).

Patienter med depression ska övervakas vid varje läkarbesök under behandling med IMCIVREE. Om patienter får självmordstankar eller självmordsbeteende bör man överväga att avbryta IMCIVREE.

Pediatrik population

Förskrivande läkare ska med jämna mellanrum bedöma svaret på behandling med setmelanotid. Hos växande barn ska viktminskningens effekt på tillväxt och mognad utvärderas. Förskrivande läkare ska övervaka tillväxten (längd och vikt) med hjälp av ålders- och könsanpassade tillväxtkurvor.

Hjälpämnen

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 10 mg bensylalkohol i varje ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Gravida eller ammande patienter bör informeras om den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som kan ansamlas över tid och orsaka metabolisk acidosis.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol som kan ansamlas över tid och orsaka metabolisk acidosis (se även avsnitt 4.2).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, det vill säga det är i princip ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

In vitro-studier visade att setmelanotid har låg potential för farmakokinetiska interaktioner relaterade till transportörer av cytokrom P450 (CYP) och plasmaproteinbindning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av setmelanotid hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet.

Administrering av setmelanotid till dräktiga kaniner resulterade dock i sänkt maternellt födointag som ledde till embryo-fetala effekter (se avsnitt 5.3).

Som försiktighetsåtgärd bör IMCIVREE inte sättas in till kvinnor som är eller försöker att bli gravida eftersom viktminskning under graviditeten kan leda till fosterskada.

Om en patient som tar setmelanotid har nått en stabil kroppsvikt och blir gravid bör man överväga fortsatt behandling med setmelanotid eftersom det inte fanns några belägg för teratogenicitet i de icke-kliniska uppgifterna. Om en patient som tar setmelanotid och fortsätter att gå ner i vikt blir gravid så bör setmelanotid antingen avbrytas eller dosen minskas samtidigt som den rekommenderade viktökningen under graviditeten övervakas. Den behandlande läkaren bör noga övervaka kroppsvikten under graviditeten hos en patient som tar setmelanotid.

Patienter som är gravida ska informeras om den potentiella risk som är förenad med hjälpämnet bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om setmelanotid utsöndras i bröstmjölk hos människa. En icke-klinisk studie visade att setmelanotid utsöndras i mjölken hos digivande råttor. Inga bestämbara koncentrationer av setmelanotid spårades i plasma från diande ungar (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med IMCIVREE ska avbrytas/avstås från, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot behandlingens nytta för modern.

Patienter som ammar ska informeras om den potentiella risk som är förenad med hjälpämnet bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

Det finns inga data från människor om effekten av setmelanotid på fertiliteten. Djurstudier tydde inte på skadliga effekter med avseende på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

IMCIVREE har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är hyperpigmenteringsstörningar (56 procent), reaktion vid injektionsstället (45 procent), illamående (31 procent), och huvudvärk (20 procent).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar som observerats i kliniska prövningar visas i nedanstående lista efter organsystem och frekvens, enligt MedDRA:s konvention om frekvens definierat som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$).

Tabell 10 Biverkningar

| Organsystem enligt MedDRA | Frekvens | | |
|---|---------------------------------|---|--|
| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga |
| Hud och subkutan vävnad | Hyperpigmentering i huden | Klåda, torr hud, hyperhidros, missfärgning av huden, hudlesion, alopeci | Fräknar, erytem, hudutslag, hudbristningar, hårfärgsförändringar, lentigo, makula, dermal cysta, dermatit, nagelpåverkan, missfärgade naglar, papulöst hudutslag |
| Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället | Reaktioner på injektionsstället | Trötthet, asteni, smärta | Bröstsmärta, temperaturintolerans, klåda vid appliceringsstället, frossa, köldkänsla, värmekänsla |
| Magtarmkanalen | Illamående, kräkningar | Diarré, buksmärta, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, obehag i buken | Tandköttmissfärgning, uppspänd buk, salivhypersekretion, väderspänning (flatulens), gastroesofageal refluxsjukdom |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Yrsel | Somnolens, hyperestesi, migrän, parosmi, dysgeusi, ångest, förändrat stämningsläge |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Spontan erektion | Ökad erektion, störning av sexuell upphetsningsreaktion, | Störning av kvinnlig sexuell upphetsningsreaktion, |

| Organsystem enligt MedDRA | Frekvens | | |
|--|----------------|--|---|
| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga |
| | | ökad libido | genitalt obehag, kvinnlig genital störning, genital hyperestesi, ejakulationsstörning, minskad libido |
| Psykiska störningar | | Depression, sömnlöshet | Nedstämdhet, sömnstörning, mardrömmar |
| Neoplasmer; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper) | | Melanocytnevus | Dysplastiskt nevus, ögonnevus |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Ryggsmärta, myalgi, muskelkramper, smärta i extremiteter | Artralgi, muskuloskeletal bröstsmärta |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Gäspning, hosta, rinorré |
| Ögon | | | Skleral missfärgning, okulär ikterus |
| Blodkärl | | Blodvallning | |
| Öron- och balansorgan | | Svindel | |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället sågs hos 45 procent av patienterna som behandlades med setmelanotid. De vanligaste reaktionerna på injektionsstället var erytem på injektionsstället (27 procent), klåda på injektionsstället (21 procent), induration på injektionsstället (13 procent) och smärta på injektionsstället (13 procent). Dessa reaktioner var vanligtvis lindriga, kortvariga, och varken progredierade eller ledde till avbruten behandling. Reaktioner på injektionsstället innefattar de injektionsplatsassocierade händelserna erytem, pruritus, ödem, smärta, induration, blåmärken, reaktion, svullnad, blödning, överkänslighet, hematom, knuta, missfärgning, erosion, inflammation, irritation, värme, atrofi, obehag, torrhet, knuta, hypertrofi, hudutslag, ärr, abscess och urtikaria.

Hyperpigmentering

Mörkfärgning av huden sågs hos 56 procent av patienterna som behandlades med setmelanotid. Detta inträffade i allmänhet inom 2 till 3 veckor efter behandlingens inledning, fortsatte under hela behandlingen, och försvann när behandlingen sattes ut. Denna mörkfärgning av huden är mekanismbaserad, och en följd av stimulering av MC1-receptorn. Hyperpigmenteringsstörningar innefattar hyperpigmentering av huden, missfärgning av huden, fräcknar, hårfärgsförändringar, lentigo, makula, nagelmissfärgning, melanodermi, pigmenteringsstörning, hypopigmentering av huden, solar lentigo, acanthosis nigricans, café au lait-fläckar, melanocyt-hyperplasi, melanocytnevus, nagelpigmentering, tandköttmissfärgning, pigmenterad läpp, missfärgning av tungan, gingival hyperpigmentering, missfärgning av orala slemhinnor och ögonnevus.

Gastrointestinal störning

Illamående och kräkningar rapporterades hos 31 procent respektive 12 procent av patienterna som behandlades med setmelanotid. Illamående och kräkningar inträffade i allmänhet vid behandlingens inledning (inom den första månaden), var lindrig och ledde inte till utsättning av behandlingen. Dessa effekter var övergående och påverkade inte efterlevnaden med de rekommenderade dagliga injektionerna.

Erektioner

Spontan erektion och ökad erektion rapporterades hos 20 procent respektive 8 procent av de manliga patienter som behandlades med setmelanotid; ingen av dessa patienter rapporterade förlängda erektioner (längre än 4 timmar) som krävde akut medicinsk utvärdering (se avsnitt 4.4). Denna effekt kan bero på neural stimulering av typ 4 melanokortinreceptorer (MC4).

Immunogenicitet

På grund av de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller proteiner eller peptider kan patienter utveckla antikroppar efter behandling med setmelanotid. Ingen snabb nedgång sågs av koncentrationerna av setmelanotid som skulle kunna tyda på närvaro av antikroppar mot läkemedel. I kliniska prövningar (RM-493-012 och RM-493-015) låg andelen vuxna och pediatrika patienter med POMC- eller LEPR-brist som screenades positiva för antikroppar mot setmelanotid på 68 procent (19 av 28), och 32 procent screenades negativa. För de 68 procent av patienterna som screenades positiva för antikroppar mot setmelanotid kunde inga säkra slutsatser dras för antikroppar mot setmelanotid i den bekräftande analysen.

Cirka 13 procent av vuxna och pediatrika patienter med LEPR-brist (3 patienter) bekräftades vara positiva för antikroppar mot alfa-MSH vilka klassificerades som av låg titer och ej bestående. Av dessa 3 patienter (13 procent) testades 2 positiva efter behandling med IMCIVREE och 1 var positiv före behandling. Ingen av patienterna med POMC-brist bekräftades ha antikroppar mot alfa-MSH.

En pediatrik BBS-patient ≥ 12 år bekräftades vara positiv för anti-läkemedelsantikroppar mot setmelanotid med en mycket låg titer.

Pediatrik population

Totalt 112 pediatrika patienter (n=26 i åldern 6 till < 12 år, n=86 i åldern 12 till < 18 år) har exponerats för setmelanotid, inräknat 14 pediatrika patienter med POMC- eller LEPR-bristrelaterad övervikt som deltog i de pivotala kliniska prövningarna (n=6 i åldern 6 till < 12 år, n=8 i åldern 12 till < 18 år) och 28 pediatrika patienter med BBS (n=8 i åldern 6 till < 12 år, n=20 i åldern 12 till < 18 år). Hos de vuxna och pediatrika populationerna sågs samma frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symptomen på en överdosering av setmelanotid kan vara illamående och erektion. Vid en överdos ska lämplig understödande behandling inledas i enlighet med patientens kliniska tecken och symtom. Vid en överdos ska blodtrycket och hjärtfrekvensen regelbundet övervakas under 48 timmar eller så lång tid som är kliniskt relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ännu ej tilldelad, ATC-kod: A08AA12

Verkningsmekanism

Setmelanotid är en selektiv MC4 receptagonist. MC4-receptorer i hjärnan är involverade i

regleringen av hunger, mättnad och energiförbrukning. Vid genetiska former av övervikt förknippade med en otillräcklig aktivering av MC4-receptorn tros setmelanotid återupprätta aktiviteten hos MC4-receptorns reaktionsväg för att minska hungern och främja viktminskning genom att sänka intaget av kalorier och öka energiförbrukningen.

Farmakodynamiska effekter

Pigmentering av huden

Setmelanotid är en selektiv MC4 receptoragonist med lägre aktivitet vid melanokortin 1-receptorn (MC1). MC1-receptorn finns uttryckt på melanocyter, och aktivering av denna receptor leder till ackumulering av melanin och ökad pigmentering av huden oberoende av ultraviolett ljus (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Klinisk effekt och säkerhet

Brist på POMC, inklusive PCSK1, och LEPR-brist

Säkerhet och effekt för setmelanotid för behandling av POMC- och LEPR-bristrelaterad övervikt fastställdes i två identiskt utformade, 1-åriga öppna pivotala studier, var och en med en dubbelblind, placebokontrollerad karensstudie:

- I studie 1 (RM-493-012) registrerades patienter som var minst 6 år gamla med genetiskt bekräftad POMC-bristrelaterad övervikt (inräknat PCSK1).
- I studie 2 (RM-493-015) registrerades patienter som var minst 6 år gamla med genetiskt bekräftad LEPR-bristrelaterad övervikt.

I båda studierna hade vuxna patienter en kroppsmasseindex (BMI) på ≥ 30 kg/m². Vikten hos barn var ≥ 95 -percentilen med hjälp av bedömning av tillväxtkurva.

Dostitrering skedde över en 2- till 12-veckors period, följt av en 10-veckors öppen behandlingsperiod. Patienter som uppnådde en viktminskning på minst 5 kg (eller en viktminskning på minst 5 procent om kroppsvikten vid baslinjen var < 100 kg) vid slutet av den öppna behandlingsperioden fortsatte in i en dubbelblind, placebokontrollerad karensstudie som varade i 8 veckor (4-veckors placebobehandling och 4-veckors behandling med setmelanotid). Efter karenssekvensen inledde patienterna återigen aktiv behandling med setmelanotid vid terapeutisk dos i upp till 32 veckor. Tjugo patienter (10 i studie 1 och 11 i studie 2) har behandlats under minst 1 år och ingår i effektanalyserna.

Kompletterande stödande data samlades in i en prövarledd studie och en pågående förlängningsstudie.

Studie 1 (RM-493-012)

I studie 1 uppfyllde 80 procent av patienterna med POMC-bristrelaterad övervikt det primära effektmåttet, och uppnådde en viktminskning på ≥ 10 procent efter 1 års behandling med setmelanotid och 50 procent av patienterna med POMC-bristrelaterad övervikt uppnådde en i förväg definierad kliniskt meningsfull förbättring på ≥ 25 procent av hungerpoängen från baslinjen vid 1 år (tabell 11).

Statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen för kroppsvikt på 25,6 procent rapporterades för studie 1. Hungerförändringar bedömdes med hjälp av ett patient- och vårdarformulär som fylldes i varje dag för "mest hunger de senaste 24 timmarna" vid 1 år för patienter ≥ 12 år. Statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen för hunger som ett veckogenomsnitt de senaste 24 timmarna på 27,1 procent rapporterades för studie 1 (tabell 12).

När behandling med setmelanotid sattes ut hos patienter som gått ned i vikt under den öppna 10-veckorsperioden, gick dessa patienter upp i vikt (figur 1) och de genomsnittliga hungerpoängen ökade under den 4 veckor långa placebobehandlingen.

Tabell 11 Andel patienter som fick en minst 10-procentig viktminskning och andelen patienter som fick en minst 25-procentig förbättring av daglig hunger från baslinjen vid 1 år i studie 1

| Parameter | Statistik | |
|--|----------------------|--------------------|
| Patienter som fick en minst 10-procentig viktminskning vid 1 år (N=10) | n (%) | 8 (80,0 %) |
| | 90 % KI | (49,31 %, 96,32 %) |
| | P-värde ² | < 0,0001 |
| Patienter som fick en minst 25-procentig hungerförbättring från baslinjen vid 1 år (N=8) | n (%) | 4 (50,0) |
| | 90 % KI | (19,29; 80,71) |
| | P-värde ¹ | 0,0004 |

Obs! I analysen ingår patienter som fick minst 1 dos av studieläkemedlet och hade minst 1 baslinjebedömning.

1 Från Clopper–Pearsons (exakta) metod

2 Test av nollhypotes: andel = 5 %

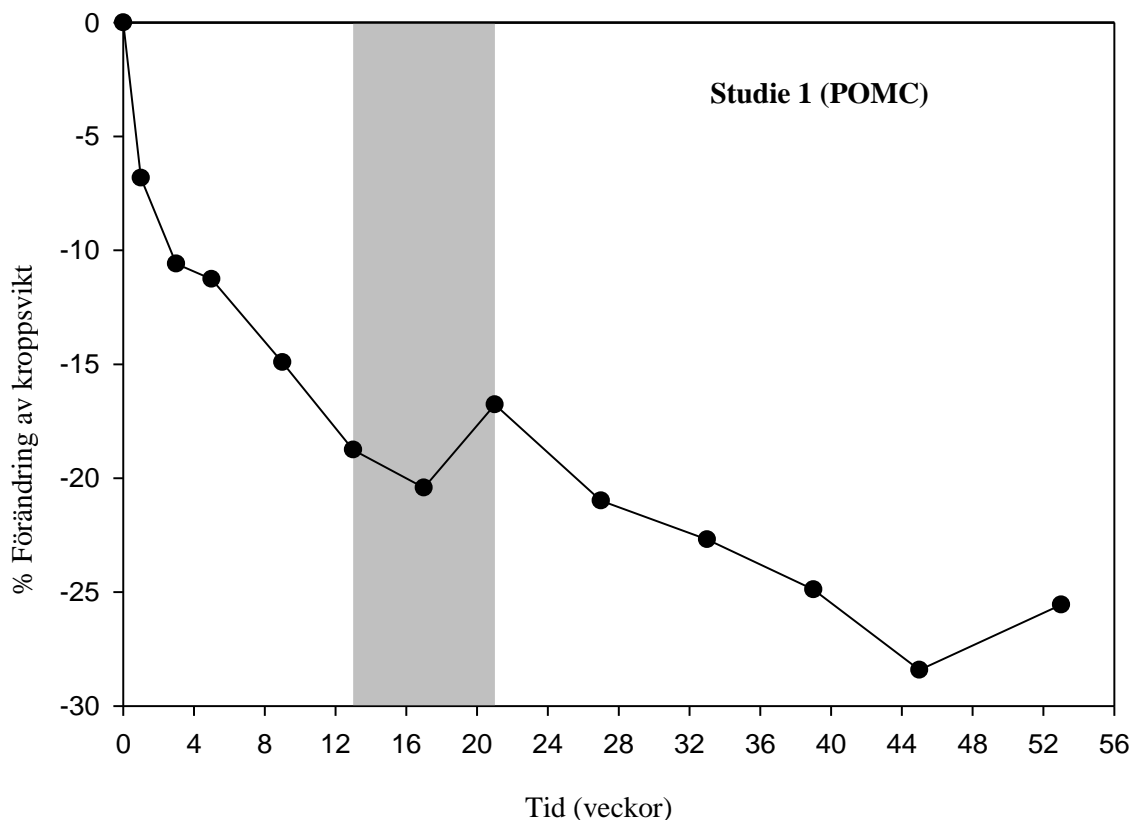
Tabell 12 Procentandel förändring från baslinjen i vikt och hunger vid 1 år i studie 1

| Parameter | Statistik | Kroppsvikt (kg) (N=9) | Hungerpoäng ¹ (N=7) |
|---|-----------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Baslinje | Medelvärde (SD) | 115,0 (37,77) | 8,1 (0,78) |
| | Medianvärde | 114,7 | 8,0 |
| | Min, Max | 55,9; 186,7 | 7, 9 |
| 1 år | Medelvärde (SD) | 83,1 (21,43) | 5,8 (2,02) |
| | Medianvärde | 82,7 | 6,0 |
| | Min, Max | 54,5; 121,8 | 3, 8 |
| Procentuell förändring från baslinjen till 1 år (%) | Medelvärde (SD) | -25,6 (9,88) | -27,06 (28,11) |
| | Medianvärde | -27,3 | -14,29 |
| | Min, Max | -35,6; -2,4 | -72,2; -1,4 |
| | LS-medelvärde | -25,39 | -27,77 |
| | 90 % KI | (-28,80; -21,98) | (-40,58; -14,96) |
| | P-värde | < 0,0001 | 0,0005 |

Obs! I denna analys ingår patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet, hade minst en baslinjebedömning och uppvisade en viktminskning på ≥ 5 kg (eller 5 procent av kroppsvikten om vikten var < 100 kg vid baslinjen) under den 12 veckor långa öppna behandlingsperioden och fortsatte in i den dubbelblinda, placebokontrollerade karenstiden.

¹ Hunger varierar från 0 till 10 på en skala av Likert-typ; 0 = inte alls hungrig och 10 = maximalt hungrig. Hungerpoängen skrevs ner i en dagbok och omvandlades till genomsnittsvärden för att beräkna en veckopoäng för analys.

Figur 1 Procentuell kroppsviktsförändring från baslinjen vid besök (Studie 1 [N=9])



Studie 2 (RM-493-015)

I studie 2 uppfyllde 46 procent av patienterna med LEPR-bristrelaterad övervikt det primära effektmåttet, och uppnådde en viktminskning på ≥ 10 procent efter 1 års behandling med setmelanotid och 73 procent av patienterna med LEPR-bristrelaterad övervikt uppnådde en i förväg definierad kliniskt meningsfull förbättring på ≥ 25 procent av hungerpoängen från baslinjen vid 1 år (tabell 13).

Statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen för kroppsvikt på 12,5 procent rapporterades för studie 2. Hungerförändringar bedömdes med hjälp av ett patient- och vårdarformulär som fylldes i varje dag för "mest hunger de senaste 24 timmarna" vid 1 år för patienter ≥ 12 år. Statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen för hunger som ett veckogenomsnitt de senaste 24 timmarna på 43,7 procent rapporterades för studie 2 (tabell 14).

När behandling med setmelanotid sattes ut hos patienter som gått ned i vikt under den öppna 10-veckorsperioden, gick dessa patienter upp i vikt (figur 2) och de genomsnittliga hungerpoängen ökade under den 4 veckor långa placebobehandlingen.

Tabell 13 Andel patienter som fick en minst 10-procentig viktminskning och andelen patienter som fick en minst 25-procentig förbättring av daglig hunger från baslinjen vid 1 år i studie 2

| Parameter | Statistik | |
|---|----------------------|--------------------|
| Patienter som fick en minst 10-procentig viktminskning vid 1 år (N=11) | n (%) | 5 (45,5 %) |
| | 90 % KI | (19,96 %, 72,88 %) |
| | P-värde ² | 0,0002 |
| Patienter som fick en minst 25-procentig hungerförbättring från baslinjen vid 1 år (N=11) | n (%) | 8 (72,7) |
| | 90 % KI | (43,56; 92,12) |
| | P-värde ¹ | < 0,0001 |

Obs! I analysen ingår patienter som fick minst 1 dos av studieläkemedlet och hade minst 1 baslinjebedömning.

1 Från Clopper–Pearsons (exakta) metod

2 Test av nollhypotes: andel = 5 %

Tabell 14 Procentandel förändring från baslinjen i vikt och hunger vid 1 år i studie 2

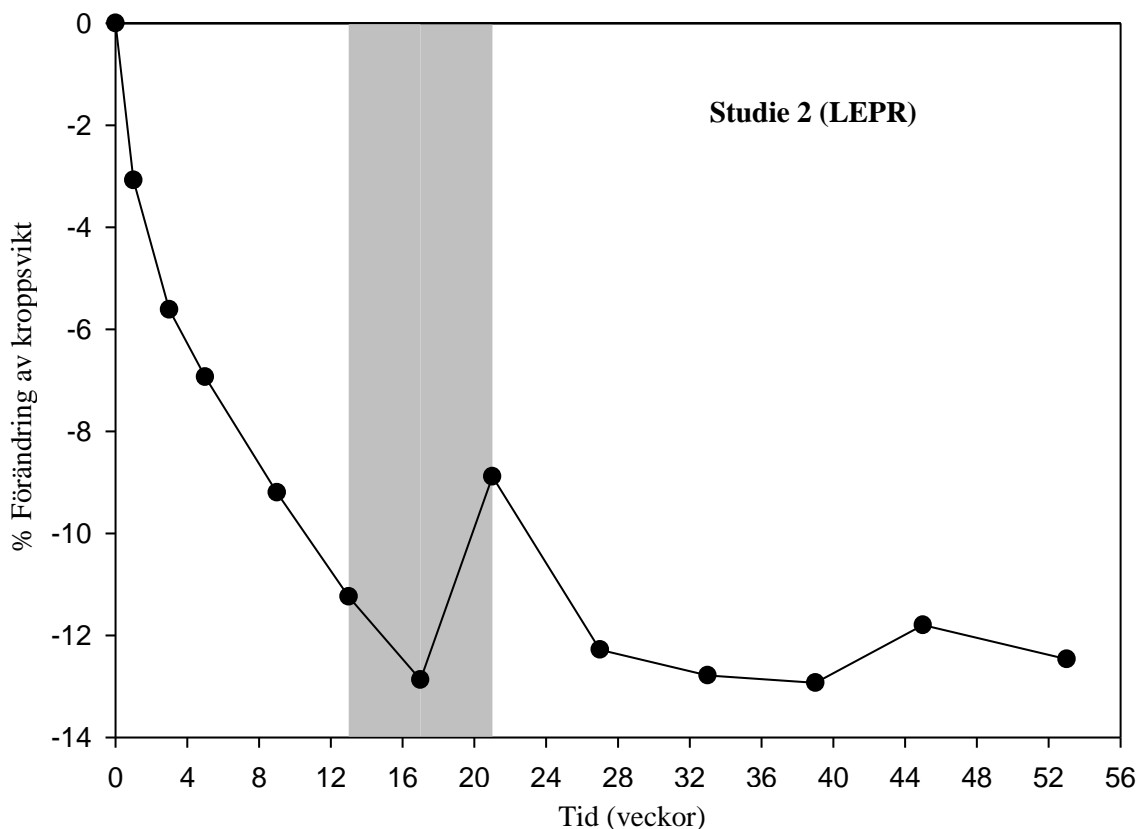
| Parameter | Statistik | Kroppsvikt (kg) (N=7) | Hungerpoäng ¹ (N=7) |
|---|-----------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Baslinje | Medelvärde (SD) | 131,7 (32,6) | 7,0 (0,77) |
| | Medianvärde | 120,5 | 7,0 |
| | Min, Max | 89,4; 170,4 | 6, 8 |
| 1 år | Medelvärde (SD) | 115,0 (29,6) | 4,1 (2,09) |
| | Medianvärde | 104,1 | 3,0 |
| | Min, Max | 81,7; 149,9 | 2, 8 |
| Procentuell förändring från baslinjen till 1 år (%) | Medelvärde (SD) | -12,5 (8,9) | -43,7 (23,69) |
| | Medianvärde | -15,3 | -52,7 |
| | Min, Max | -23,3; 0,1 | -67, 0 |
| | LS-medelvärde | -12,47 | -41,93 |
| | 90 % KI | (-16,10; -8,83) | (-54,76; -29,09) |
| | P-värde | < 0,0001 | < 0,0001 |

Obs! I denna analys ingår patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet, hade minst en baslinjebedömning och uppvisade en viktminskning på ≥ 5 kg (eller 5 procent av kroppsvikten om vikten var < 100 kg vid baslinjen) under den 12 veckor långa öppna behandlingsperioden och fortsatte in i den dubbelblinda, placebokontrollerade karenstiden.

¹ Hunger varierar från 0 till 10 på en skala av Likert-typ; 0 = inte alls hungrig och 10 = maximalt hungrig.

Hungerpoängen skrevs ner i en dagbok och omvandlades till genomsnittsvärden för att beräkna en veckopoäng för analys.

Figur 2 Procentuell kroppsviktsförändring från baslinjen vid besök (Studie 2 [N=7])



Bardet-Biedls syndrom

Studie 3 (RM-493-023)

Säkerhet och effekt för IMCIVREE för behandling av patienter i åldern 6 år och äldre med övervikt på grund av BBS bedömdes i en 1-årig klinisk studie med placebokontrollerad period på 14 veckor (studie 3 [RM-493-023]). Studien registrerade patienter i åldern 6 år och äldre med övervikt och BBS. Vuxna patienter hade ett BMI på ≥ 30 kg/m². Pediatriska patienter hade ett BMI ≥ 97 -percentilen för ålder och kön enligt bedömningar av tillväxtkurva.

Lämpliga patienter fick delta i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad behandlingsperiod på 14 veckor (period 1) följt av en öppen behandlingsperiod på 38 veckor (period 2) i vilken alla patienter fick setmelanotid. För att hålla studien blind under period 2 utfördes dositering till en fast dos på 3 mg under de första 2 veckorna under både period 1 och period 2. Trettiofyra patienter har behandlats i minst 1 år och ingår i effektanalyserna.

I studie 3 uppfyllde 35,7 % av patienterna med BBS i åldern ≥ 12 år och 46,7 % av patienterna med BBS i åldern ≥ 18 år det primära effektmåttet och uppnådde en viktminskning på ≥ 10 procent efter 1 års behandling med setmelanotid (tabell 15). Effekten av IMCIVREE på kroppsvikt hos patienter som av prövaren bedömdes ha kognitiv nedsättning liknade den hos patienter som inte bedömdes ha kognitiv nedsättning.

I studie 3 resulterade ~52 veckors behandling med setmelanotid till kliniskt betydande minskningar i BMI Z-poäng hos 100 % av BBS-patienterna i åldern < 12 år, med konsekventa resultat observerade hos patienter ≥ 12 och < 18 år. Hos patienter i åldern < 18 år var den genomsnittliga minskningen från baslinjen i BMI Z-poäng 0,75 och den genomsnittliga minskningen från baslinjen i procent för 95-percentilen för BMI för ålder och kön var 17,3 %.

Patienter 12 år och äldre som kunde självrapportera sin hunger, noterade daglig maximal hunger i en dagbok, som därefter bedömdes med punkt 2 i frågeformuläret "Daily Hunger Questionnaire". Hunger bedömdes på en 11-poängsskala från 0 ("inte alls hungrig") till 10 ("maximalt hungrig"). Statistiskt signifikanta och kliniskt betydelsefulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen vid 1 år av största/värsta hunger på 30,5 % rapporterades i studie 3 (tabell 16).

Tabell 15: Kroppsvikt (kg) – andel av alla patienter, patienter med BBS i åldern ≥ 12 år och patienter med BBS i åldern ≥ 18 år som fick en minst 10-procentig viktminskning från baslinjen vid 1 år (studie 3 [hela analyssetet])

| Parameter | Statistik ¹ | Patienter ≥ 12 år | Patienter ≥ 18 år |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| Patienter som fick minst 10-procentig viktminskning vid år 1 | N | 28 | 15 |
| | % | 35,7 | 46,7 |
| | 95 % KI ¹ | (18,6, 55,9) | (21,3, 73,4) |
| | P-värde | 0,0002 | 0,0003 |

¹ Uppskattad %, 95 % konfidensintervall och p-värde baserat på Rubins regel. P-värde är ensidigt och jämfört med $\alpha=0,025$.

Tabell 16: Dagliga hungerpoäng – förändring från baslinjen vid 1 år hos alla patienter och patienter med BBS i åldern ≥ 12 år (studie 3 [hela analyssetet])

| Tidpunkt | Statistik | Patienter ≥ 12 år |
|---------------------------|----------------------|------------------------|
| Baslinje | N | 14 |
| | Medelvärde (SD) | 6,99 (1,893) |
| | Median | 7,29 |
| | Min., max. | 4,0, 10,0 |
| Vecka 52 | N | 14 |
| | Medelvärde (SD) | 4,87 (2,499) |
| | Median | 4,43 |
| | Min., max. | 2,0, 10,0 |
| Förändring vid vecka 52 | N | 14 |
| | Medelvärde (SD) | -2,12 (2,051) |
| | Median | -1,69 |
| | Min., max. | -6,7, 0,0 |
| | 95 % KI ¹ | -3,31, -0,94 |
| | p-värde ¹ | 0,0010 |
| % Förändring vid vecka 52 | N | 14 |
| | Medelvärde (SD) | -30,45 (26,485) |
| | Median | -25,00 |
| | Min., max. | -77,0, 0,0 |
| | 95 % KI ¹ | -45,74, -15,16 |
| | p-värde ¹ | 0,0004 |

Förkortningar: KI=konfidensintervall; Max=maximum; Min=minimum; SD=standardavvikelse.

¹ 95 % KI och p-värde är baserat på Rubins regel; p-värde är ensidigt.

Anm. Baslinje är den senaste bedömningen före insättning av setmelanotid i båda studierna.

Anm. "Daily Hunger Questionnaire" ges inte till patienter < 12 år eller till patienter med kognitiv nedsättning enligt prövarens bedömning.

Effekten av IMCIVREE på viktminskning stöddes av generella numeriska förbättringar av kardiometabola parametrar, såsom blodtryck, lipider, glykemiska parametrar och midjemått.

Pediatrik population

I kliniska studier var 42 av patienterna som behandlades med setmelanotid mellan 6 och 17 år gamla vid baslinjen (14 patienter med POMC-, PCSK1- eller LEPR-brist och 28 patienter med BBS). Totalt sett hade dessa yngre patienter samma effekt och säkerhet som de äldre patienter som studerades.

Signifikanta minskningar av BMI påvisades. Hos patienter som ännu inte vuxit färdigt observerades lämplig progression av pubertetsutvecklingen och längdökning under studieperioden.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för setmelanotid för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av aptit och allmänna nutritionsstörningar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Genomsnittlig steady-state setmelanotid $C_{max,ss}$, AUC_{tau} , och dalkoncentration för en 3 mg dos, som administrerades subkutan till i övrigt friska frivilliga med övervikt (N=6) en gång dagligen i 12 veckor var 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml respektive 6,77 ng/ml. Steady-state plasmakoncentrationer av setmelanotid uppnåddes inom 2 dagar vid en daglig dos på 1-3 mg setmelanotid. Ackumuleringen av setmelanotid i systemcirkulationen vid en dos administrerad en gång dagligen under 12 veckor låg på cirka 30 procent. Setmelanotids AUC och C_{max} ökade proportionerligt efter subkutan flerdosadministrering vid det föreslagna dosintervallet (1-3 mg).

En farmakokinetisk populationsmodell innefattade 120 försökspersoner i 8 studier av i övrigt friska frivilliga med övervikt eller patienter med sällsynta genetiska överviktssjukdomar. Studiepopulationen bestod av 51 män och 69 kvinnor där åldern varierade mellan 10 och 65 år och vikten varierade mellan 55,9 och 209 kg. Det fanns 4 barn i åldern 10 till < 12 år och 19 ungdomar i åldern 12 till < 17 år i datasetet. I studierna registrerades 29 i övrigt friska frivilliga med övervikt och 91 patienter med sällsynta genetiska överviktssjukdomar.

Absorption

Efter en subkutan injektion av setmelanotid ökade plasmakoncentrationerna av setmelanotid vid steady-state långsamt, och nådde maximala koncentrationer vid mediantiden t_{max} på 8,0 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet efter subkutan administrering av setmelanotid har inte undersökts på människa. Uppskattad interindividuell variabilitet (CV %) från den farmakokinetiska populationsmodellen låg på 28,7 procent (CL/F) och intraindividuell variabilitet på 27,6 procent.

Farmakokinetiken för setmelanotid hos patienter med BBS liknade den som erhöles i populationen med patienter med POMC-, PCSK1- och LEPR-brist, vilket tyder på att sjukdomstillståndet ensamt inte påverkar farmakokinetiken för setmelanotid.

Distribution

Genomsnittlig skenbar distributionsvolym av setmelanotid efter subkutan administrering av setmelanotid 3 mg en gång dagligen beräknades från den farmakokinetiska populationsmodellen till 48,7 l. Setmelanotids bindning till mänskligt plasmaprotein är 79,1 procent.

In vitro-experiment visar att setmelanotid inte är ett substrat av OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

In vitro-data visar att det är mycket osannolikt att setmelanotid är ett P-gp- eller BCRP-substrat.

Metabolism

Setmelanotid föreföll inte metaboliseras av hepatiska mikrosomer eller hepatocyter från råttor, apa eller människa, eller njurmikrosomer.

Eliminering

Den effektiva halveringstiden ($t_{1/2}$) för setmelanotids eliminering var cirka 11 timmar. Total skenbar steady-state clearance av setmelanotid efter subkutan administrering av 3 mg en gång dagligen beräknades från den farmakokinetiska populationsmodellen till 4,86 l/h.

Cirka 39 procent av den administrerade dosen av setmelanotid utsöndrades oförändrat i urinen under 24-timmarsdoseringsintervallet efter subkutan administrering av 3 mg en gång dagligen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Setmelanotids AUC och C_{max} ökade i det närmaste linjärt med dosen efter subkutan flerdosadministrering vid det föreslagna dosintervallet (1-3 mg).

Särskilda populationer

Pediatrik population

Setmelanotid har utvärderats hos pediatrika patienter (6 till 17 år gamla). Simuleringar från de farmakokinetiska populationsanalyserna tyder på en något högre exponering hos yngre patienter (som också har lägre kroppsvikt) och ger stöd åt doseringsföreskriften för patienter från och med 6 års ålder.

Äldre population

Tillgängliga data från ett litet sampel med äldre patienter tyder inte på några tydliga förändringar av setmelanotidexponeringen med stigande ålder. Dessa data är dock för begränsade för att några definitiva slutsatser ska kunna dras.

Nedsatt njurfunktion

En farmakokinetisk analys visade 12 %, 26 % och 49 % lägre clearance (CL/F) för setmelanotid hos patienter med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Brist på POMC, inklusive PCSK1, och LEPR-brist

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] på 60-89 ml/min/1,73 m²) eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) krävs. Dosjusteringar rekommenderas för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2). Setmelanotid ska inte administreras till patienter med terminal njursjukdom (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2).

Bardet-Biedls syndrom

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] på 60–89 ml/min/1,73 m²) eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Dosjusteringar rekommenderas för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2). Setmelanotid ska inte administreras till patienter med terminal njursjukdom (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Setmelanotid är stabilt i hepatocyter från människa, råtta och apa; därför utfördes ingen studie av patienter med nedsatt leverfunktion. IMCIVREE ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Kroppsvikt

Setmelanotid CL/F varierade med kroppsvikten enligt ett fast allometriskt förhållande.

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i setmelanotids farmakokinetik observerades på grundval av kön.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitet, teratogenicitet eller postnatal utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

En utvecklingsreproduktionsstudie på kaniner påvisade ökad embryo-fetal resorption och förlust efter implantation hos dräktiga kaniner som behandlats med setmelanotid. Dessa effekter tillskrevs ett extremt minskat maternellt födointag relaterat till setmelanotids primära farmakodynamik. Liknande minskningar av födointaget och relaterad embryo-fetal förlust sågs inte i en utvecklingsreproduktionsstudie på råttor. Inga teratogena effekter sågs hos någon av arterna.

Dosrelaterade koncentrationer av setmelanotid sågs i mjölk 2 timmar efter subkutan injektion under fasen före avvänjningen i en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor. Inga bestämbara koncentrationer av setmelanotid spårades i plasma från diande ungar oavsett dos.

Till skillnad från primater sågs föränderliga kardiovaskulära effekter, såsom ökad hjärtfrekvens och ökat blodtryck, på råttor och minigris. Skälen bakom dessa artskillnader förblir oklara. I råttor var setmelanotids dosberoende effekter på hjärtfrekvens och blodtryck kopplade till en ökning av sympatisk tonus och befanns minska progressivt vid upprepad daglig dosering.

Minimal vakuolisering i cytoplasma relaterad till hjälpämnet mPEG-DSPE sågs i plexus choroideus efter kronisk administrering till vuxna råttor och apor. Plexus choroideusvakuolisering sågs inte i juvenila råttor som behandlades med setmelanotid/mPEG-DSPE från postnatala dagar 7 till 55 vid 9,5-gångs den mänskliga dosen av mPEG-DSPE från 3 mg setmelanotid på en mg/m²/dag-basis.

Tillgängliga karcinogenicitetsdata från Tg.rasH2-möss visar att setmelanotid/mPEG-DSPE inte utgör en karcinogen risk för patienter, med en säkerhetsmarginal på 17 för setmelanotid baserat på AUC och en dosmarginal på 16 för mPEG-DSPE på en mg/m²/dag-basis, vid den kliniska dosen 3 mg/dag. På grund av avsaknaden av prokarcinogena farhågor från de tillgängliga icke-kliniska och kliniska uppgifterna om setmelanotid har ingen 2-års karcinogenicitetsstudie på råttor utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

N-(karbonyl-metoxipolyetenglykol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfoetanolamin-natriumsalt (mPEG-2000-DSPE)

Karmellosnatrium

Mannitol

Fenol

Bensylalkohol

Dinatriumedetat

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter första användning

28 dagar eller fram till utgångsdatum (beroende på vilket som inträffar först).

Förvaras vid högst 30 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 28 dagar vid 2–30 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten förvaras i högst 28 dagar vid 2 °C till 30 °C efter att den öppnats. Andra förvaringstider och förvaringsvillkor är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Oöppnade injektionsflaskor kan förvaras i rumstemperatur, under 30 °C, i upp till 30 dagar.

Förvaringsanvisningar efter att läkemedlet öppnats första gången finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2R-multidosflaska av klarglas, typ I, med bromobutylpropp och aluminiumlock.

Förpackningen innehåller:

- 1 multidosflaska.
- 10 multidosflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

IMCIVREE bör tas ut ur kylskåpet cirka 15 minuter före administreringen. Alternativt kan patienterna värma produkten före administrering genom att försiktigt snurra injektionsflaskan mellan handflatorna under 60 sekunder.

IMCIVREE ska inspekteras före varje injektion, och lösningen ska inte användas om den är grumlig eller innehåller partiklar.

Om IMCIVREE utsätts för temperaturer >30 °C ska det kasseras och inte användas.

Använd alltid en ny spruta för varje injektion för att förhindra kontaminering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 juli 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (*se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2*).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN YTTERKARTONG

1.LÄKEMEDLETS NAMN

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
setmelanotid

2.DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg setmelanotid i 1 ml injektionsvätska, lösning.

3.FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mPEG-2000-DSPE, karmellosnatrium, mannitol, fenol, bensylalkohol, dinatriumedetat, vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för mer information.

4.LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 multidosflaska (1 ml).
10 multidosflaskor (1 ml).

5.ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Avsett för subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8.UTGÅNGSDATUM

EXP

9.SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Oöppnad injektionsflaska
Förvaras i kylskåp.

Efter öppnandet
Förvaras vid högst 30 °C.
Kasseras efter 28 dagar.
Datum för öppnande:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IMCIVREE

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

IMCIVREE 10 mg/ml injektion
setmelanotid
För subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Multidosflaska (1 ml)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvätska, lösning setmelanotid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad IMCIVREE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE
3. Hur du använder IMCIVREE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IMCIVREE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad IMCIVREE är och vad det används för

IMCIVREE innehåller den aktiva substansen setmelanotid. Det ges till vuxna och barn från och med 6 års ålder för behandling av övervikt orsakad av vissa genetiska sjukdomar som påverkar hur din hjärna kontrollerar hungerkänslor.

De genetiska sjukdomar som detta läkemedel används för att behandla är följande:

- Bardet-Biedls syndrom (BBS)
- POMC-bristrelaterad övervikt (proopiomelanokortin)
- PCSK1-bristrelaterad övervikt (proteinkonvertas subtilisin/kexin typ 1)
- LEPR-bristrelaterad övervikt (leptinreceptor).

Människor med dessa sjukdomar saknar vissa naturliga substanser som deltar i kontrollen av aptiten, eller så fungerar inte dessa substanser på rätt sätt. Detta ökar hungernivåerna och leder till övervikt. Läkemedlet hjälper till att återställa aptitkontrollen och minskar symtomen på sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE

Använd inte IMCIVREE

- om du är allergisk mot setmelanotid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder IMCIVREE.

Innan du börjar och under behandlingen med detta läkemedel bör läkaren undersöka din hud avseende eventuella märken eller mörka områden. Medan du använder detta läkemedel kan du få fler märken

eller mörka fläckar på huden. En kontroll innan du börjar behandlingen hjälper dig att identifiera eventuellt nya märken som uppstår när du har använt detta läkemedel.

Det är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) att manliga patienter får spontana erektioner av penis när de använder läkemedlet. Om en erektion varar längre än 4 timmar ska du genast kontakta läkare. Förlängda erektioner (priapism) kan sänka din förmåga att få erektioner i framtiden om det inte behandlas.

Barn

Detta läkemedel får inte ges till barn under 6 års ålder eftersom det inte finns någon information om användning till barn under den åldern.

Andra läkemedel och IMCIVREE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Användning av IMCIVREE rekommenderas inte om du är gravid eller medan du försöker bli gravid, eftersom det inte har studerats på gravida kvinnor. Viktminskning under graviditeten kan skada barnet.

Tala med läkare innan du tar detta läkemedel om du ammar. Läkaren kommer att diskutera fördelarna och riskerna med att ta IMCIVREE under denna tid.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel bör inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

IMCIVREE innehåller bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 10 mg bensylalkohol per 1 ml vilket motsvarar 1 mg för varje mg av din dos.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Om du är gravid eller ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Skälet till detta är att bensylalkohol kan ansamlas i kroppen där det kan orsaka biverkningar (s.k. metabolisk acidosis).

Om du har nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Skälet till detta är att bensylalkohol kan ansamlas i kroppen där det kan orsaka biverkningar (s.k. metabolisk acidosis).

IMCIVREE innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos och är således i princip ”natriumfritt”.

3. Hur du använder IMCIVREE

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

IMCIVREE ges som en injektion under huden, en gång om dagen, vid dagens början. Läkemedlet är avsett för långvarig användning.

Din läkare kommer att berätta vilken dos som är rätt att injicera.

Övervikt vid proopiomelanokortinbrist, övervikt vid proproteinkonvertas subtilisin/kexin typ 1-brist och övervikt vid leptinreceptorbrist.

Hos **vuxna och barn från 12 års ålder** är de rekommenderade doserna som följer:

| Behandlingsvecka | Daglig dos i mg | Volym att injicera |
|---|-------------------------|--------------------------|
| Vecka 1–2 | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 2,5 mg en gång dagligen | 0,25 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Hos **barn i åldern 6 till < 12 år** de rekommenderade doserna som följer:

| Behandlingsvecka | Daglig dos i mg | Volym att injicera |
|---|-------------------------|--------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Vecka 3–5 | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 6 | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 2,5 mg en gång dagligen | 0,25 ml en gång dagligen |

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion krävs ingen förändring av dosen.

Hos **vuxna och barn i åldern 12 till 17 år** med kraftigt nedsatt njurfunktion är de rekommenderade doserna som följer:

| Behandlingsvecka | Daglig dos i mg | Volym att injicera |
|---|-------------------------|--------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 (om biverkningarna är acceptabla) | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 2,5 mg en gång dagligen | 0,25 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Om biverkningarna av startdosen 0,5 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 0,25 mg (0,025 ml).

Om biverkningarna av dosen 0,25 mg en gång dagligen är acceptabla kommer dosupptrappning att fortsätta.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosupptrappning att fortsätta.

Om biverkningarna av dosen 3 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 2,5 mg och du får fortsätta med denna dos.

Hos **barn i åldern 6 till under 12 år** med kraftigt nedsatt njurfunktion är rekommenderade doser följande:

| Behandlingsvecka | Daglig dos i mg | Volym att injicera |
|---|--------------------------|---------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,25 mg en gång dagligen | 0,025 ml en gång dagligen |
| Vecka 3–5 (om biverkningarna är acceptabla) | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |

| | | |
|---|-----------------------|-------------------------|
| Från och med vecka 6 (om biverkningarna är acceptabla) | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Om dosen inte är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |

Om biverkningarna av startdosen 0,25 mg inte är acceptabla ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till den föregående dosnivån. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosupptrappning att fortsätta.

Om biverkningarna av dosen 2 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 1 mg och du får fortsätta med denna dos.

Bardet-Biedls syndrom

Hos **vuxna och barn 16 år eller äldre** är de rekommenderade doserna som följer:

| Behandlingsvecka | Daglig dos i mg | Volym att injicera |
|--|-----------------------|-------------------------|
| Vecka 1–2 | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 (om biverkningarna är acceptabla) | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Om biverkningarna av en startdos på 2 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 1 mg (0,1 ml). Om biverkningarna av dosen 1 mg en gång dagligen är acceptabla kommer dositering att fortsätta.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen tolereras väl kommer dositering att fortsätta.

Om biverkningarna av dosen 3 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 2 mg och du får fortsätta med denna dos.

Hos **barn i åldern 6 till under 16 år** är de rekommenderade doserna som följer:

| Behandlingsvecka | Daglig dos i mg | Volym att injicera |
|--|-----------------------|-------------------------|
| Vecka 1 | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Vecka 2 (om biverkningarna är acceptabla) | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 (om biverkningarna är acceptabla) | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Om biverkningarna av en startdos på 1 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 0,5 mg (0,05 ml). Om biverkningarna av dosen 0,5 mg är acceptabla kommer dositering att fortsätta.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen tolereras väl kommer dositering att fortsätta.

Om biverkningarna av dosen 3 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 2 mg och du får fortsätta med denna dos.

Hos patienter med lätt till måttlig njursjukdom krävs ingen förändring av dosen.

Hos **vuxna och barn i åldern 16 till 17 år** med allvarligt nedsatt njurfunktion är de rekommenderade doserna som följer:

| Behandlingsvecka | Daglig dos i mg | Volym att injicera |
|------------------|-----------------|--------------------|
|------------------|-----------------|--------------------|

| | | |
|---|-------------------------|--------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 3 (om biverkningarna är acceptabla) | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 2,5 mg en gång dagligen | 0,25 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla | 3 mg en gång dagligen | 0,3 ml en gång dagligen |

Om biverkningarna av startdosen 0,5 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 0,25 mg (0,025 ml).

Om biverkningarna av dosen 0,25 mg en gång dagligen är acceptabla kommer dositering att fortsätta.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen tolereras väl kommer dositering att fortsätta.

Om biverkningarna av dosen 3 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 2,5 mg och du får fortsätta med denna dos.

Hos barn i åldern 6 till under 16 år med allvarligt nedsatt njurfunktion är rekommenderade doser följande:

| Behandlingsvecka | Daglig dos i mg | Volym att injicera |
|--|--------------------------|---------------------------|
| Vecka 1–2 | 0,25 mg en gång dagligen | 0,025 ml en gång dagligen |
| Vecka 3–5 (om biverkningarna är acceptabla) | 0,5 mg en gång dagligen | 0,05 ml en gång dagligen |
| Från och med vecka 6 (om biverkningarna är acceptabla) | 1 mg en gång dagligen | 0,1 ml en gång dagligen |
| Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla) | 2 mg en gång dagligen | 0,2 ml en gång dagligen |

Om biverkningarna av startdosen 0,25 mg inte är acceptabla ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till den föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen tolereras väl kommer dositering att fortsätta.

Om biverkningarna av dosen 2 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 1 mg och du får fortsätta med denna dos.

Läkaren ska regelbundet kontrollera hur väl detta läkemedel fungerar; läkaren kan vid behov justera dosen. Hos växande barn och ungdomar ska viktminskningens effekt på deras tillväxt och utveckling övervakas.

Detta läkemedel är avsett för långvarig användning. Utsättning eller onormal användning kan leda till att dina symtom återkommer eller försämras. Se till att noga följa doseringsschemat enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

Hur IMCIVREE ska injiceras

IMCIVREE injiceras i det feta skiktet under huden, i magen. Din läkare, apotekspersonalen eller sjuksköterskan kommer att visa dig hur du ska göra detta. När du har vant dig vid att injicera dig själv eller ditt barn kommer du att kunna göra det hemma.

IMCIVREE ska injiceras vid dagens början för att maximera hungerminskningen under

vakenhetsperioden. IMCIVREE kan tas oavsett vilken tid måltider intas.

Innan du injicerar IMCIVREE ber vi dig att noga läsa följande anvisningar.

Steg 1. Förberedelse inför injektion

- Ta fram de saker du behöver och lägg dem på en ren, plan yta.

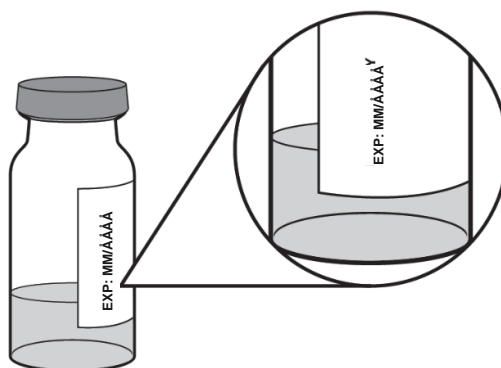
Du kommer att behöva följande saker som tillhandahålls separat:



- Tvätta händerna med tvål och varmt vatten.
- Öppna de 2 spritsuddarna och gasvävskompressen.

Steg 2 Undersök injektionsflaskan

- Kontrollera utgångsdatumet på flaskans etikett, efter "EXP": MM/ÅÅÅÅ.

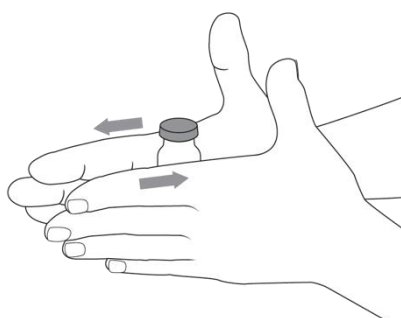


- Vätskan ska se klar till lätt gulaktig ut.
- Använd inte om
 - utgångsdatumet har passerats
 - vätskan är grumlig
 - partiklar flyter omkring i injektionsflaskan
 - plastlocket på en ny injektionsflaska är brutet eller saknas
 - injektionsflaskan har förvarats vid temperaturer över 30 °C.

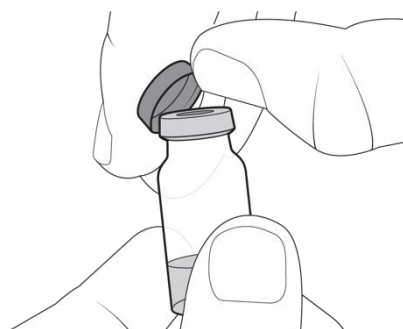
Steg 3. Förbered injektionsflaskan

- Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur före användning. Du kan göra detta genom att ta ut injektionsflaskan ur kylskåpet 15 minuter före injektionen eller genom att försiktigt snurra injektionsflaskan mellan handflatorna under 60 sekunder.
- Använd inte varmt vatten, en mikrovågsugn eller någon annan utrustning för att värma injektionsflaskan

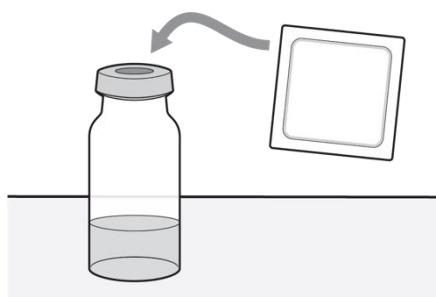
- Skaka inte injektionsflaskan



- Om du använder en ny injektionsflaska, ta av plastlocket och kasta det i hushållsavfallet.



- Rengör toppen av den grå flaskproppen med en spritsudd. Kasta den använda spritsudden i hushållsavfallet.
- Ta inte av flaskans propp.



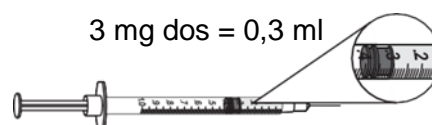
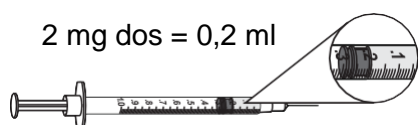
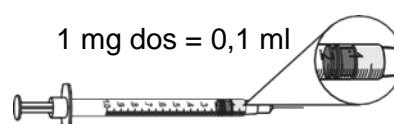
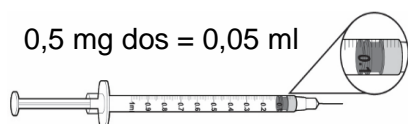
Steg 4. Förbered sprutan

- För doser på 0,25 mg (0,025 ml eller 2,5 enheter): använd en 0,3 ml spruta med gradering i dossteg om 0,5 (halva) enheter och en nål som är 29 till 31 gauge och 6 till 13 mm lång, lämplig för injektion under huden.

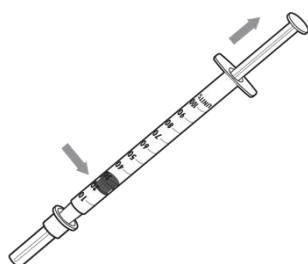
0,25 mg dos = 0,025 ml eller 2,5 enheter



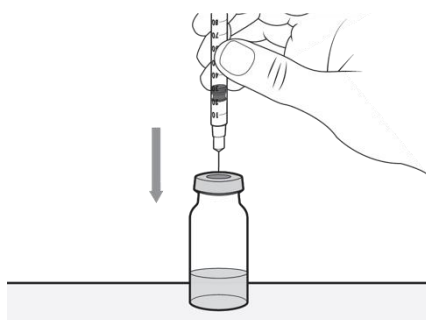
- För doser på 0,5 mg till 3 mg (0,05 ml till 0,3 ml): använd en 1 ml spruta med gradering i dossteg om 0,01 ml och en nål som är 28 till 29 gauge och 6 till 13 mm lång, lämplig för injektion under huden.



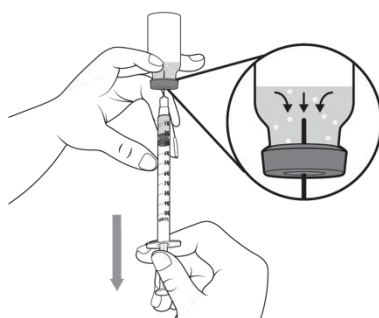
- Låt nålskyddet sitta kvar och dra tillbaka kolven för att fylla sprutan med luft som motsvarar den mängd läkemedel som ska användas.



- Ta av nålskyddet från sprutan. Dra av skyddet rakt och bort från din kropp.
- Lägg injektionsflaskan på en plan yta. Håll sprutan och placera den direkt över injektionsflaskan. För in nålen rakt nedåt in i mitten av den grå flaskproppen.



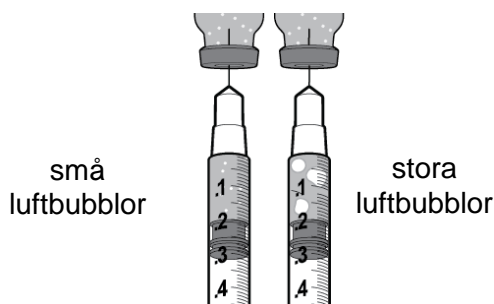
- Tryck ned kolven för att injicera luften från sprutan in i injektionsflaskan.
- Utan att ta bort nålen, vänd försiktigt injektionsflaskan upp och ned. Se till att hela nålens spets befinner sig i läkemedelsvätskan och inte i luften över vätskan



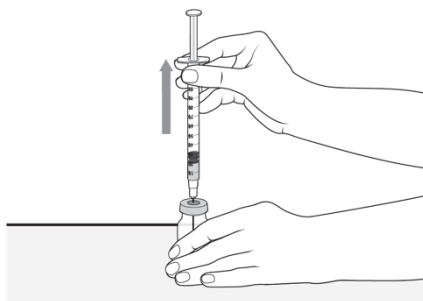
- Dra långsamt tillbaka kolven för att fylla sprutan med den mängd läkemedel som behövs för din dos. När du mäter upp din dos, se till att läsa av enheterna genom att börja från änden närmast

den svarta gummiproppen.

- Behåll nålen i injektionsflaskan och kontrollera om det finns några stora luftbubblor i sprutan.



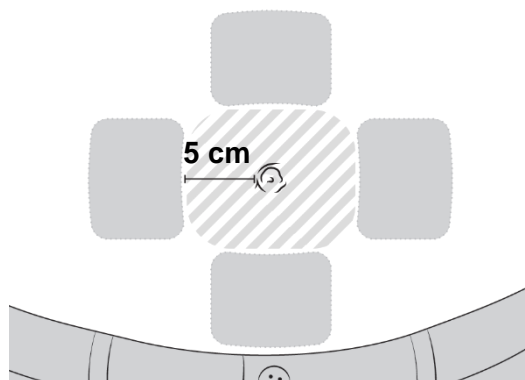
- Om du ser luftbubblor ska dessa tas bort från sprutan. Gör så här för att ta bort dem:
 - Knacka försiktigt med fingret på sidan av sprutan för att få luftbubblor att röra sig upp mot sprutans topp.
 - Töm sprutan tillbaka i injektionsflaskan
 - Följ de ovan uppräknade stegen för att fylla sprutan igen. Dra tillbaka kolven långsammare denna gång och se till att hela nålens spets befinner sig i vätskan i injektionsflaskan för att minska risken för luftbubblor.
- När det inte finns några stora luftbubblor i sprutan, ställ injektionsflaskan upprätt på en hård yta.
- Håll injektionsflaskan med ena handen och sprutan mellan fingertopparna med andra handen. Dra nålen rakt uppåt och ut ur injektionsflaskan.



- Läggs sprutan på en hård yta, och se till att nålen inte rör vid ytan. Sätt inte tillbaka nålskyddet på nålen.

Steg 5. Förbered injektionsstället

- Välj område på magen för injektionen.
 - Byt injektionsstället varje dag.
 - Se till att injektionsstället är på minst 5 cm avstånd från naveln.
 - Injicera inte i ett område som är rött, svullet eller irriterat.



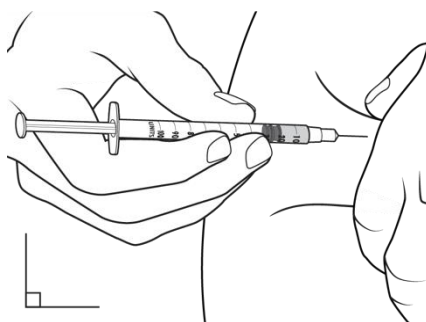
- Rengör ditt valda injektionsställe med din andra spritsudd med cirklande rörelser.
- Låt huden torka i cirka 10 sekunder.
- Du får inte vidröra, fläkta eller blåsa på det rengjorda området.

Steg 6. Injicera IMCIVREE

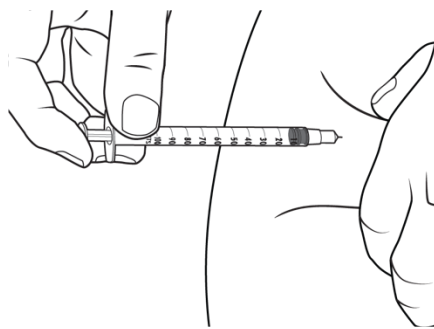
- Placera sprutan mellan tummen och pekfingeret på den hand du skriver med.
- Med andra handen, nyp försiktigt ihop cirka 5 cm hud mellan tummen och pekfingeret. Se till att hålla i hudvecket tills injektionen är avslutad.



- Håll i sprutans mittparti i 90° vinkel mot din hud och tryck in nålen rakt ner i injektionsstället, samtidigt som du ser till att nålen går in hela vägen
- Du ska varken hålla eller trycka på kolven medan du för in nålen



- Medan du håller sprutan mellan tummen och pekfingeret, använd ditt pekfinger för att långsamt trycka in kolven för att injicera läkemedlet.



- Räkna till 5 efter att du injicerat IMCIVREE för att säkerställa att allt läkemedel är ute ur sprutan.
- Släppt greppet om huden och dra ut nålen.
- Använd en gasvävskompress för att försiktigt trycka mot injektionsstället, och kasta sedan gasvävskompressen i hushållsavfallet.
- Placera din använda spruta i nålbehållaren. Kasta den inte bland hushållsavfallet.
- Om det finns kvar läkemedel i injektionsflaskan, lägg tillbaka injektionsflaskan i kartongen och förvara den antingen i ditt kylskåp eller på en säker plats vid en temperatur under 30 °C tills det är dags för din nästa dos.

Om du har använt för stor mängd av IMCIVREE

Om du eller ditt barn har använt för stor mängd av IMCIVREE ska du kontakta din läkare.

Om du har glömt att använda IMCIVREE

Om du har glömt att injicera läkemedlet ska du hoppa över dosen och injicera nästa dos vid den vanliga tiden. Använd inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda IMCIVREE

Om du slutar att använda detta läkemedel kan din hunger komma tillbaka och du kan sluta gå ner i vikt.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Mörka områden eller fläckar på huden
- Smärta, blåmärken eller inflammation (rodnad och/eller svullnad) vid injektionsstället
- Illamående eller kräkningar
- Huvudvärk
- Spontan erektion

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Torr, röd eller kliande hud
- Smärta
- Ökad svettning
- Missfärgade områden eller fläckar på huden
- Skador på huden
- Håravfall
- Trötthetskänsla
- Svaghetskänsla
- Muntorrhet

- Matsmältningsbesvär
- Diarré
- Förstoppningskänsla
- Ont i magen
- Yrsel
- Ökade erektioner
- Sömnsvårigheter
- Nedstämdhet
- Förändrad sexuell upphetsning
- Ökad sexualdrift
- Hudneoplasm
- Ryggsmärta
- Muskelkramper
- Smärtor i armar eller ben
- Blodvallning
- Svindel

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Bruna fläckar eller fräknar på huden
- Hudrodnad
- Hudutslag
- Linjer eller strimmor på huden
- Förändrad färg på håret
- Knölar på huden
- Hudinflammation
- Färgförändring eller åsar på naglarna
- Bröstmärta
- Känslighet för värme eller kyla
- Klåda runt injektionsstället
- Frossa
- Köldkänsla
- Värmekänsla
- Missfärgat tandkött
- Uppsvälld mage
- Ökad salivutsöndring
- Gasbildning (flatulens)
- Halsbränna
- Dåsighet
- Ökad känslighet för syn-, ljud-, berörings- och luktintryck
- Migränhuvudvärk
- Förändrat eller förlorat luktsinne
- Smakstörningar
- Ångest
- Humörförändringar
- Ejakulationsstörning
- Oförmåga hos kvinnor att få eller bibehålla sexuell upphetsning
- Genitalt obehag eller genital känslighet
- Minskad sexualdrift
- Genital störning hos kvinnor
- Nedstämdhet
- Sömnstörning
- Ögonneoplasm
- Mardrömmar
- Platt, färgad leverfläck på huden
- Ledvärk
- Gäspning
- Hosta

- Rinnande näsa
- Smärta i muskler eller ben i bröstet
- Missfärgning av ögonvitan
- Gulfärgning av ögonen

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur IMCIVREE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

IMCIVREE ska förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C fram till utgångsdatumet på kartongen. Alternativt kan IMCIVREE förvaras vid rumstemperatur, vid högst 30 °C, i upp till 30 dagar eller fram till utgångsdatum, beroende på vilket som inträffar först. Förvara alla injektionsflaskor (också dem du har öppnat) i originalkartongen för att skydda dem mot ljus. Räknat från din första användning ska injektionsflaskan kastas efter 28 dagar.

Detta läkemedel får ej frysas in.

IMCIVREE får inte användas om det utsätts för temperaturer över 30 °C, utan ska kastas i enlighet med lokala riktlinjer. Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till flytande partiklar eller grumlighet.

Använd alltid en ny spruta för varje injektion.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är setmelanotid. Varje multidosflaska innehåller 10 mg setmelanotid i 1 ml lösning.

Övriga innehållsämnen är:

- bensylalkohol (se avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE)
- N-(karbonyl-metoxipolyetenglykol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfoetanolamin-natriumsalt (mPEG-2000-DSPE)
- Karmellosnatrium (se avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE)
- Mannitol
- Fenol
- Dinatriumedetat (se avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE)
- Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IMCIVREE är en klar, färglös till svagt färgad lösning.

Detta läkemedel levereras i injektionsflaskor av klart glas med en propp och ett lock, innehållande 1 ml injektionsvätska, lösning.

IMCIVREE finns tillgängligt i förpackningar som innehåller 1 eller 10 multidosflaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>