ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 10 mg de setmélanotide.

Chaque flacon contient 10 mg de setmélanotide dans 1 ml de solution injectable.

Excipient(s) à effet notoire
1 ml de solution contient 10 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement colorée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IMCIVREE est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou à la perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

La prise d'IMCIVREE doit être prescrite et surveillée par un médecin spécialiste de l'obésité à étiologie génétique sous-jacente.

Posologie

Déficit en POMC, dont le déficit en PCSK1 et le déficit en LEPR

Population adulte et enfants de plus de 12 ans

Pour les adultes et les enfants âgés de 12 à 17 ans, la dose initiale est de 1 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Après 2 semaines, si la setmélanotide est bien tolérée (voir la rubrique 4.4), la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée (Tableau 1). Si l'augmentation de la dose n'est pas bien tolérée, les patients peuvent rester à la posologie de 1 mg une fois par jour.

Si une perte de poids plus importante est souhaitée chez les patients adultes, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée. Si la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée, elle peut être augmentée à 3 mg une fois par jour (Tableau 1).

Chez les patients âgés de 12 à 17 ans, si le poids reste supérieur au 90e percentile avec la dose de 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée et qu'une perte de poids plus importante est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg, avec une dose maximale de 3 mg une fois par jour (Tableau 1).

Tableau 1 Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques de 12 ans et plus

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Population pédiatrique (enfants âgés de 6 à < 12 ans)

Pour les enfants âgés de 6 à < 12 ans, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si, après 2 semaines, la dose est bien tolérée, elle peut être augmentée à 1 mg une fois par jour. Si l'augmentation de la dose n'est pas bien tolérée, les patients pédiatriques peuvent rester à la posologie de 0,5 mg une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée après 2 semaines, elle peut être augmentée à 2 mg une fois par jour. Si le poids reste supérieur au 90e percentile avec la dose de 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée et qu'une perte de poids plus importante est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour (Tableau 2).

Tableau 2 Augmentation de la dose pour les patients pédiatriques âgés de 6 à < 12 ans

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour

Population pédiatrique (enfants âgés de 2 à < 6 ans)

Pour les patients âgés de 2 à < 6 ans, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si la dose initiale de 0,5 mg n'est pas bien tolérée, réduire à 0,25 mg (0,025 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,25 mg une fois par jour est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Tableau 3 Augmentation de la dose pour les patients pédiatriques âgés de 2 à < 6 ans

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
< 20 kg		
Semaine 1 et suivantes	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
20 à < 30 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
30 à < 40 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la réponse clinique est	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
insuffisante et que la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)		
Semaine 5 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour
≥ 40 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaines 5-6 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour
Semaines 7-8 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 9 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée)	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmélanotide. Chez les enfants en période de croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et la maturation (voir la rubrique 4.4).

La perte de poids et le contrôle de la faim obtenus avec setmélanotide peuvent être maintenus tant que le traitement se poursuit sans interruption. Si le traitement est arrêté, ou si l'observance du schéma posologique n'est pas maintenue, les symptômes de l'obésité par déficit en POMC et LEPR réapparaîtront.

Syndrome de Bardet-Biedl

Population adulte et enfants de plus de 16 ans

Pour les adultes et les enfants âgés de 16 à 17 ans, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 4 doivent être suivies.

Tableau 4 Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 16 ans et plus

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée)	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 2 mg n'est pas tolérée, réduire à 1 mg (0,1 ml) une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Population pédiatrique (enfants âgés de 6 à < 16 ans)

Pour les patients âgés de 6 à < 16 ans, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 5 doivent être suivies.

Tableau 5 Augmentation de la dose chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 16 ans

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaine 1	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 2 (si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée)	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 1 mg n'est pas tolérée, réduire à 0,5 mg (0,05 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,5 mg une fois par jour est tolérée, augmenter à 1 mg une fois par jour et poursuivre l'augmentation de la dose.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Population pédiatrique (enfants âgés de 2 à < 6 ans)

Pour les patients âgés de 2 à < 6 ans, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 6 doivent être suivies.

Pour les patients âgés de 2 à < 6 ans, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si la dose initiale de 0,5 mg n'est pas bien tolérée, réduire à 0,25 mg (0,025 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,25 mg une fois par jour est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Tableau 6 Augmentation de la dose pour les patients pédiatriques âgés de 2 à < 6 ans

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
< 20 kg		
Semaines 1 et suivantes	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
20 à < 30 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
30 à < 40 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour
≥ 40 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaines 5-6 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour
Semaines 7-8 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 9 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée)	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmélanotide. Chez les enfants en période de croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et la maturation (voir rubrique 4.4).

La perte de poids et le contrôle de la faim obtenus avec la setmélanotide peuvent être maintenus tant que le traitement se poursuit sans interruption. Si le traitement est arrêté ou si l'observance du schéma posologique n'est pas maintenue, les symptômes de l'obésité et/ou la faim associée au SBB réapparaîtront.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre son traitement en injectant la dose suivante à l'heure prévue.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Déficit en POMC, dont le déficit en PCSK1 et le déficit en LEPR

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les adultes et les enfants âgés de 2 à 17 ans présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Pour les adultes et les enfants âgés de 12 à 17 ans atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2), les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 7 doivent être suivies.

Tableau 7 Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus présentant une insuffisance rénale sévère

Semaine	**Dose quotidienne**	**Volume à injecter**
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 0,5 mg n'est pas tolérée, réduire à 0,25 mg (0,025 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,25 mg une fois par jour est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Pour les patients âgés de 6 à moins de 12 ans atteints d'insuffisance rénale sévère, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 8 doivent être suivies.

Tableau 8 Augmentation de la dose chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 12 ans présentant une insuffisance rénale sévère

Semaine	**Dose quotidienne**	**Volume à injecter**
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3 à 4 (si la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la dose de 0,5 mg une	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour

fois par jour est bien tolérée)		
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 0,25 mg n'est pas tolérée, le traitement doit être arrêté.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

La setmélanotide n'a pas été étudiée chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans atteints d'insuffisance rénale sévère. L'augmentation de la dose doit être guidée par la tolérance (tableau 9) et les patients doivent être surveillés étroitement.

Tableau 9 Augmentation de la dose chez les patients pédiatriques âgés de 2 à < 6 ans présentant une insuffisance rénale sévère

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
< 20 kg		
Semaine 1 et suivantes	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
20 à < 30 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
30 à < 40 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
≥ 40 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 5-6 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaines 7 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 0,25 mg n'est pas tolérée, le traitement doit être arrêté.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

La setmélanotide n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. La setmélanotide ne doit pas être administrée à ces patients (voir rubrique 5.2).

Syndrome de Bardet-Biedl

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les adultes et les enfants âgés de 2 à 17 ans présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Pour les adultes et les enfants âgés de 16 à 17 ans atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2), les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 10 doivent être suivies.

Tableau 10 Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 16 ans et plus présentant une insuffisance rénale sévère

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 0,5 mg n'est pas tolérée, réduire à 0,25 mg (0,025 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,25 mg une fois par jour est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Pour les patients âgés de 6 à < 16 ans atteints d'insuffisance rénale sévère, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 11 doivent être suivies.

Tableau 11 Augmentation de la dose chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 16 ans présentant une insuffisance rénale sévère

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3 à 4 (si la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 0,25 mg n'est pas tolérée, le traitement doit être arrêté.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

La setmélanotide n'a pas été étudiée chez les patients âgés de 2 à < 6 ans atteints d'insuffisance rénale sévère. L'augmentation de la dose doit être guidée par la tolérance (tableau 12) et les patients doivent être surveillés étroitement.

Tableau 12 Augmentation de la dose chez les patients pédiatriques âgés de 2 à < 6 ans présentant une insuffisance rénale sévère

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
< 20 kg		
Semaine 1 et suivantes	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
20 à < 30 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
30 à < 40 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
≥ 40 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 5-6 (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaines 7 et suivantes (si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 0,25 mg n'est pas tolérée, le traitement doit être arrêté.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

La setmélanotide n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. La setmélanotide ne doit pas être administrée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La setmélanotide n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La setmélanotide ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique (< 2 ans)

La sécurité et l'efficacité de la setmélanotide chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Bien qu'il n'ait pas été observé de différences apparentes liées à l'âge, les données obtenues chez les patients âgés ne sont pas suffisantes pour permettre de déterminer si ces patients répondent différemment des patients plus jeunes. Il n'existe pas de données indiquant que des précautions particulières sont nécessaires pour le traitement de la population âgée (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Pour administration par voie sous-cutanée.

La setmélanotide doit être injectée une fois par jour, en début de journée (pour maximiser la réduction de la faim pendant la période d'éveil), indépendamment de l'heure des repas.

La setmélanotide doit être injectée par voie sous-cutanée dans l'abdomen, en changeant de zone abdominale chaque jour.

Avant l'initiation du traitement, le professionnel de la santé doit former les patients à la technique d'injection appropriée afin de réduire les risques d'erreurs d'administration, telles que les piqûres d'aiguille ou l'administration d'une dose incomplète. Des instructions complètes pour l'administration accompagnées d'illustrations figurent dans la notice.

La setmélanotide doit être administrée à l'aide de seringues et d'aiguilles du volume et de la taille indiqués dans le tableau 13.

Tableau 13 Volume de la seringue pour injection et taille de l'aiguille en fonction de la dose de setmélanotide

Dose de setmélanotide	**Seringue**	**Diamètre et longueur de l'aiguille**
Pour la dose de : 0,25 mg (0,025 ml ou 2,5 unités) une fois par jour	Seringue de 0,3 ml avec graduations de 0,5 (1/2) unité	29 à 31 G Aiguille de 6 à 13 mm
Pour les doses de : 0,5 mg à 3 mg (0,05 ml à 0,3 ml) une fois par jour	Seringue de 1 ml avec graduations de 0,01 ml	28 to 29 G Aiguille de 6 à 13 mm

Voir la rubrique 6.6 pour les instructions de manipulation d'IMCIVREE.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance de la peau

Compte tenu de ses effets pharmacologiques, la setmélanotide peut provoquer une augmentation générale de la pigmentation de la peau et l'assombrissement des nævus préexistants (voir rubriques 4.8 et 5.1). Des examens cutanés complets doivent être effectués tous les ans afin de surveiller les lésions pigmentaires cutanées préexistantes et nouvelles, avant et pendant le traitement par setmélanotide.

Surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle

Chez les patients traités par setmélanotide, la fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées lors de chaque visite médicale (au moins tous les 6 mois) dans le cadre de la routine clinique.

Érection pénienne prolongée

Des érections péniennes spontanées ont été signalées dans les études cliniques impliquant la setmélanotide (voir la rubrique 4.8). Il convient d'indiquer aux patients présentant une érection pénienne de plus de 4 heures de se rendre aux urgences pour le traitement potentiel d'un priapisme.

Dépression

Dans les études cliniques, des cas de dépression ont été signalés parmi les patients traités par

setmélanotide (voir la rubrique 4.8).

L'état des patients atteints de dépression doit être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE. Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

Population pédiatrique

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmélanotide. Chez les enfants en pleine croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et la maturation. Le médecin prescripteur doit également contrôler leur croissance (taille et poids) par rapport aux courbes de croissance qui correspondent à leur âge et leur sexe.

Excipients

Alcool benzylique
Ce médicament contient 10 mg d'alcool benzylique par ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les jeunes enfants (de moins de 3 ans), il existe un risque accru en raison de l'accumulation d'alcool benzylique. Les patients âgés de 2 ans doivent être surveillés pour détecter l'éventuelle apparition de signes d'acidose métabolique (tachycardie, respiration rapide, confusion mentale) pendant le traitement.

Il convient d'informer les patientes enceintes ou allaitantes des risques potentiellement liés à l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler avec le temps et entraîner une acidose métabolique.

Compte tenu des risques potentiellement liés à l'alcool benzylique qui peut s'accumuler avec le temps et entraîner une acidose métabolique, il convient de faire montre de prudence lors de l'administration de ce médicament aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir aussi la rubrique 4.2).

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les études in vitro ont montré que la setmélanotide possède un faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques liées aux transporteurs du cytochrome P450 (CYP) et à la fixation protéique dans le plasma.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de la setmélanotide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la reproduction. Toutefois, l'administration de setmélanotide aux lapines en gestation a entraîné une diminution de la consommation alimentaire chez la mère, ce qui a eu des répercussions sur l'embryon et le fœtus (voir la rubrique 5.3).

Par précaution, le traitement par IMCIVREE ne doit pas être initié pendant la grossesse ou en essayant de débuter une grossesse, car la perte de poids pendant la grossesse peut être néfaste pour le fœtus.

Si une patiente traitée par setmélanotide a atteint un poids stable et débute une grossesse, il convient d'envisager de poursuivre le traitement, car les données non cliniques ne mettent pas en évidence de teratogénicité. Si une patiente traitée par setmélanotide continue à perdre du poids et débute une grossesse, il convient soit d'interrompre le traitement, soit de réduire la dose, tout en surveillant la prise de poids recommandée pendant la grossesse. Le médecin traitant doit étroitement surveiller le poids des patientes enceintes traitées par setmélanotide.

Il convient d'informer les patientes enceintes des risques potentiellement liés à l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4)

Allaitement

On ignore si la setmélanotide est excrétée dans le lait maternel. Une étude non clinique a montré que la setmélanotide est excrétée dans le lait des rates allaitantes. Aucune concentration quantifiable de setmélanotide n'a été détectée dans le plasma des chiots allaités (voir la rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par IMCIVREE en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Il convient d'informer les patientes allaitantes des risques potentiellement liés à l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4)

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de la setmélanotide sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

IMCIVREE a très peu d'effet, voire aucun effet, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles d'hyperpigmentation (56 %), les réactions au site d'injection (45 %), les nausées (31 %) et les céphalées (20 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques sont énumérés ci-dessous par classe d'organes et par fréquence, conformément à la convention MedDRA en matière de fréquence, définis comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, <1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 14 Effets indésirables

Classification MedDRA par classe d'organe	**Fréquence**		
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperpigmentation cutanée	Prurit, sécheresse cutanée, hyperhidrose, altération de la couleur cutanée, lésion de la peau,	Éphélides, érythème, rash, strie cutanée, changement de couleur des cheveux ou des poils,

Classification MedDRA par classe d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
		alopécie	lentigo, macule, kyste dermique, dermatite, troubles unguéaux, altération de la couleur unguéale, rash papuleux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Fatigue, asthénie, douleur	Douleur thoracique, intolérance à la température, prurit au site d'application, frissons, sensation de froid, sensation de chaud
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissement	Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, gêne abdominale	Décoloration des gencives, distension abdominale, hypersécrétion salivaire, flatulences, reflux gastro-œsophagien
Affections du système nerveux	Maux de tête	Étourdissements	Somnolence, hyperesthésie, migraine, parosmie, dysgueusie, anxiété, humeur modifiée
Affections des organes de reproduction et du sein	Érection spontanée	Érection augmentée, trouble de l'excitation sexuelle, augmentation de la libido	Libido perturbée chez les femmes, gêne génitale, troubles génitaux chez la femme, hyperesthésie génitale, trouble de l'éjaculation, diminution de la libido
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie	Humeur dépressive, troubles du sommeil, cauchemar
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		Nævus mélanocytaire	Nævus dysplasique, nævus oculaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Dorsalgie, myalgie, spasmes musculaires, extrémités douloureuses	Arthralgie, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bâillements, toux, rhinorrhée
Affections oculaires			Décoloration sclérale, ictère oculaire
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	
Affections de l'oreille et		Vertiges	

Classification MedDRA par classe d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
du labyrinthe			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Polydipsie		

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection
45 % des patients traités par setmélanotide ont présenté des réactions au site d'injection. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes ont été : érythème au site d'injection (27 %), prurit au site d'injection (21 %), induration au site d'injection (13 %) et douleur au site d'injection (13 %). Ces réactions étaient généralement légères et de courte durée, elles n'ont pas progressé ni entraîné d'interruption du traitement. Les réactions au site d'injection comprennent : érythème, prurit, œdème, douleur, induration, ecchymose, réaction, gonflement, hémorragie, hypersensibilité, hématome, nodule, décoloration, érosion, inflammation, irritation, sensation de chaleur, atrophie, gêne, sécheresse, masse, hypertrophie, éruption cutanée, cicatrice, abcès et urticaire.

Hyperpigmentation
56 % des patients traités par setmélanotide ont présenté un assombrissement de la peau. Cet effet s'est généralement déclaré dans les 2 à 3 semaines suivant le début du traitement, s'est poursuivi pendant toute sa durée et a disparu après son interruption. Cet assombrissement de la peau est mécanique et résulte de la stimulation du récepteur de MC1. Le troubles d'hyperpigmentation comprennent : hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, éphélides, modification de la couleur des cheveux, lentigo, macule, décoloration des ongles, mélanodermie, troubles de la pigmentation, hypopigmentation cutanée, lentigo solaire, acanthose nigricans, taches café au lait, hyperplasie mélanocytaire, nævus mélanocytaire, pigmentation des ongles, décoloration gingivale, pigmentation des lèvres, décoloration de la langue, hyperpigmentation gingivale, décoloration de la muqueuse buccale et nævus oculaire.

Troubles gastro-intestinaux
Des nausées et des vomissements ont été signalés chez, respectivement, 31 % et 12 % des patients traités par setmélanotide. Les nausées et vomissements sont généralement survenus au début du traitement (au cours du premiers mois), ont été d'intensité légère et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement. Ces effets étaient transitoires et ne se sont pas répercutés sur l'observance des injections quotidiennes recommandées.

Érections péniennes
Des érections péniennes spontanées et une augmentation des érections ont été signalées chez respectivement 20 % et 8 % des patients traités par setmélanotide; aucun de ces patients n'a signalé d'érections prolongées (supérieures à 4 heures) ayant nécessité un avis médical d'urgence (voir la rubrique 4.4). Il est possible que cet effet soit provoqué par la stimulation nerveuse du récepteur de la mélanocortine 4 (MC4).

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, il est possible que les patients développent des anticorps suite au traitement par setmélanotide. Aucun déclin rapide dans les concentrations de setmélanotide, pouvant suggérer la présence d'anticorps anti-médicament, n'a été observé. Dans les études cliniques (RM-493-012 et RM-493-015), le taux de patients adultes et pédiatriques atteints de déficit en POMC ou LEPR, qui ont été positifs aux anticorps au setmélanotide, était de 68 % (19 sur 28), tandis que 32 % ont été testés négatifs. Chez les 68 % de patients testés positifs aux anticorps au setmélanotide, le test de confirmation n'a pas été concluant.

Environ 13 % des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans atteints de déficit en LEPR (3 patients) ont été confirmés positifs aux anticorps contre l'alpha-MSH, classés comme non

persistants et de faible titre. Sur ces 3 patients (13 %), 2 ont été testés positifs suite au traitement par IMCIVREE et 1 a été testé positif avant le traitement. La présence d'anticorps contre l'alpha-MSH n'a été confirmée chez aucun patient atteint de déficit en POMC.

Chez un patient pédiatrique atteint du SBB âgé de 12 ans ou plus, la positivité pour les anticorps anti-setmélanotide avec un très faible titre a été confirmée.

Population pédiatrique

Un total de 124 patients pédiatriques (n = 12 pour la tranche d'âge 2 à < 6 ans ; n = 26 pour la tranche d'âge 6 à < 12 ans, n=86 pour la tranche d'âge 12 à < 18 ans) ont été exposés au setmélanotide, dont 21 patients pédiatriques atteints d'obésité par déficit en POMC ou LEPR ayant participé aux études cliniques pivots (n = 7 pour la tranche d'âge 2 à < 6 ans ; n = 6 pour la tranche d'âge 6 à < 12 ans, n=8 pour la tranche d'âge 12 à < 18 ans) et 33 patients pédiatriques atteints du SBB (n = 5 pour la tranche d'âge 2 à < 6 ans ; n = 8 pour la tranche d'âge 6 à < 12 ans, n = 20 pour la tranche d'âge 12 à < 18 ans). La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables étaient similaires dans la population adulte et dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les symptômes du surdosage de setmélanotide peuvent comprendre des nausées et une érection pénienne. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié, selon les symptômes et signes cliniques présentés par le patient. En cas de surdosage, il convient de surveiller régulièrement la pression artérielle et la fréquence cardiaque pendant 48 heures ou aussi longtemps que cela est cliniquement pertinent.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations contre l'obésité, produits de régime exclus, médicaments contre l'obésité à action centrale, Code ATC : A08AA12

Mécanisme d'action

La setmélanotide est un agoniste sélectif du récepteur de MC4. Les récepteurs de MC4, qui se trouvent dans le cerveau, jouent un rôle dans la régulation de la faim et de la satiété ainsi que dans la dépense énergétique. En cas de forme génétique d'obésité associée à une activation insuffisante du récepteur de MC4, la setmélanotide pourrait rétablir l'activité de la voie du récepteur MC4 de manière à réduire la faim et favoriser la perte de poids par la réduction de l'apport calorique et l'augmentation de la dépense énergétique.

Effets pharmacodynamiques

Pigmentation cutanée
La setmélanotide est un agoniste sélectif du récepteur de MC4, avec moins d'activité au niveau du récepteur de la mélanocortine 1 (MC1). Le récepteur de MC1 est exprimé sur les mélanocytes. Son activation provoque l'accumulation de mélanine et l'augmentation de la pigmentation cutanée, indépendamment du rayonnement ultraviolet (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Efficacité et sécurité cliniques

Déficit en POMC, dont le déficit en PCSK1 et le déficit en LEPR

La sécurité et l'efficacité de la setmélanotide dans le traitement de l'obésité par déficit en POMC et LEPR ont été établies dans deux études pivot en ouvert, aux méthodologies identiques, d'une durée de 1 an, comportant chacune une période de retrait en double aveugle et contrôlée versus placebo :

- L'étude 1 (RM-493-012) a inclus des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité par déficit en POMC (dont PCSK1) génétiquement confirmée.
- L'étude 2 (RM-493-015) a inclus des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité par déficit en LEPR génétiquement confirmée.

Dans les deux études, les patients adultes présentaient un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m^2. Le poids des enfants était supérieur ou égal au 95^e percentile de la courbe de croissance.

L'augmentation de la dose a été effectuée sur une période de 2 à 12 semaines, suivie par une période de traitement en ouvert de 10 semaines. Les patients ayant présenté une perte pondérale d'au moins 5 kg (ou d'au moins 5 % si leur poids était < à 100 kg à l'inclusion) à la fin de la période de traitement en ouvert ont poursuivi l'étude dans le cadre d'une période de retrait en double aveugle contrôlée *versus* placebo, d'une durée de 8 semaines (4 semaines de traitement par placebo et 4 semaines de traitement par setmélanotide). Suite au retrait, les patients ont repris un traitement actif par setmélanotide à une dose thérapeutique pendant une durée maximale de 32 semaines. Vingt et un patients (10 dans l'étude 1 et 11 dans l'étude 2) ont été traités pendant au moins 1 an et sont inclus dans les analyses d'efficacité.

Des données supplémentaires ont été recueillies dans le cadre d'une étude menée par les investigateurs et d'une étude d'extension en cours.

Étude 1 (RM-493-012)

Dans l'étude 1, 80 % des patients atteints d'obésité par déficit en POMC ont répondu au critère d'efficacité principal en affichant une perte de poids ≥ 10 % après 1 an de traitement par setmélanotide; 50 % des patients atteints d'obésité par déficit en POMC ont obtenu une amélioration cliniquement significative prédéfinie de ≥ 25 % en ce qui concerne le score de sensation de faim par rapport à l'inclusion à 1 an (Tableau 15).

Une diminution moyenne de 25,6 % du poids corporel par rapport à sa valeur à l'inclusion a été rapportée pour l'étude 1 ; cette diminution est statistiquement et cliniquement significative. Les variations de la faim ont été évaluées à 1 an chez les patients âgés de ≥ 12 ans d'après le score de «faim la plus intense ressentie au cours des dernières 24 heures» calculé à l'aide d'un questionnaire rempli chaque jour par les patients et les aidants. Une diminution moyenne statistiquement et cliniquement significative de 27,1 % de la faim au cours des dernières 24 heures (en tant que moyenne hebdomadaire des scores journaliers) a été observée par rapport à sa valeur à l'inclusion pour l'étude 1 (Tableau 16).

Quand le traitement par setmelanotide a été retiré chez les patients qui avaient perdu du poids pendant la période en ouvert de 10 semaines, ces patients ont pris du poids (Figure 1) et les scores moyens de faim ont augmenté sur les 4 semaines de traitement par placebo.

Tableau 15 Proportion de patients ayant affiché une perte de poids d'au moins 10 % et proportion de patients ayant affiché une amélioration d'au moins 25 % du score de sensation de faim quotidienne entre l'inclusion et l'année 1 pour l'étude 1

Paramètre		Statistique
Patients affichant une perte de poids d'au moins 10 % à l'année 1 (N=10)	n (%)	8 (80,0 %)
	IC à 90 %[1]	(49,31 %, 96,32 %)
	Valeur du p[2]	< 0,0001
Patients affichant une amélioration d'au moins 25 % du score de sensation de faim entre l'inclusion et l'année 1 (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	IC à 90 %[1]	(19,29, 80,71)
	Valeur du p[1]	0,0004

Remarque : La population analysée comprend les patients ayant reçu au moins 1 dose de médicament expérimental et ayant passé au moins 1 évaluation d'inclusion.

1 Méthode Clopper-Pearson (exacte)

2 Vérification de l'hypothèse nulle : proportion = 5 %

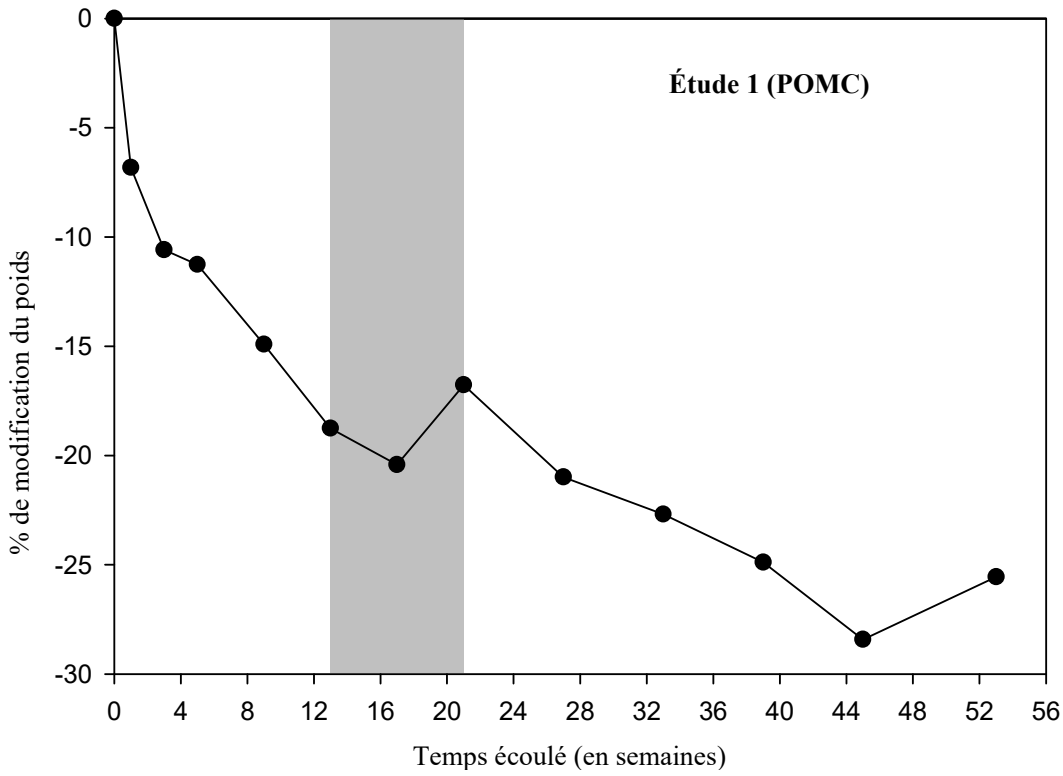
Tableau 16 Évolution en pourcentage du poids et de la faim à l'année 1 dans l'étude 1

Paramètre	Statistique	Poids (kg) (N=9)	Score de faim[1] (N=7)
Valeur de référence	Moyenne (DS)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Médiane	114,7	8,0
	Min, max	55,9, 186,7	7, 9
1 an	Moyenne (DS)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Médiane	82,7	6,0
	Min, max	54,5, 121,8	3, 8
Évolution en pourcentage entre l'inclusion et l'année 1 (%)	Moyenne (DS)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Médiane	-27,3	-14,29
	Min, max	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	Moyenne des MC	-25,39	-27,77
	IC à 90 %	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	Valeur de p	< 0,0001	0,0005

Remarque : Cette analyse inclut les patients qui ont reçu au moins une dose de médicament expérimental, passé au moins une évaluation d'inclusion et présenté une perte de poids ≥ 5 kg (ou 5 % du poids si ce dernier était < 100 kg à l'inclusion) pendant la période de traitement en ouvert de 12 semaines et qui sont passés dans la période de sevrage en double aveugle contrôlée contre placebo.

[1] La sensation de faim est évaluée sur une échelle de type Linkert allant de 0 à 10, où 0 = aucune faim ressentie et 10 = pire faim possible. Le score de faim a été consigné dans un journal quotidien et un score hebdomadaire moyen a été calculé pour analyse.

Figure 1 Évolution du poids en pourcentage par visite par rapport à l'inclusion (étude 1 [N = 9])



Étude 2 (RM-493-015)

Dans l'étude 2, 46 % des patients atteints d'obésité par déficit en LEPR ont répondu au critère d'efficacité principal en affichant une perte de poids ≥ 10 % après 1 an de traitement par setmélanotide ; 73 % des patients atteints d'obésité par déficit en LEPR ont obtenu une amélioration cliniquement significative prédéfinie de ≥ 2 5 % en ce qui concerne le score de sensation de faim entre l'inclusion et l'année 1 (Tableau 17).

Une diminution moyenne de 12,5 % du poids corporel par rapport à sa valeur à l'inclusion a été signalée pour l'étude 2 ; cette diminution est statistiquement et cliniquement significative. Les modifications de la sensation de faim ont été évaluées à l'aide d'un questionnaire auquel patients et aidants ont répondu quotidiennement pendant 1 an pour les patients âgés de ≥ 12 ans, avec une question portant sur « la pire faim ressentie au cours des dernières 24 heures ». Une diminution moyenne de 43,7 % de la sensation de faim au cours des dernières 24 heures comprise en tant que moyenne hebdomadaire a été observée par rapport à sa valeur à l'inclusion pour l'étude 2 (Tableau 18) ; cette diminution est statistiquement et cliniquement significative.

Suite à l'interruption du traitement par setmélanotide chez les patients ayant perdu du poids au cours de la période de 10 semaines en ouvert, une prise de poids a été observée (Figure 2) et les scores moyens de la sensation de faim ont augmenté au cours de la période de traitement placebo.

Tableau 17 Proportion de patients ayant affiché une perte de poids d'au moins 10 % et proportion de patients ayant affiché une amélioration d'au moins 25 % du score de sensation de faim quotidienne entre l'inclusion et l'année 1 pour l'étude 2

Paramètre		Statistique
Patients affichant une perte de poids d'au moins 10 % à l'année 1 (N=11)	n (%)	5 (45,5 %)
	IC à 90 %[1]	(19,96 %, 72,88 %)
	Valeur du p[2]	0,0002
Patients affichant une amélioration d'au moins 25 % du score de sensation de faim entre l'inclusion et l'année 1 (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	IC à 90 %[1]	(43,56, 92,12)
	Valeur du p[1]	< 0,0001

Remarque : La population analysée comprend les patients ayant reçu au moins 1 dose de médicament expérimental et ayant passé au moins 1 évaluation d'inclusion.

1 Méthode Clopper-Pearson (exacte)

2 Vérification de l'hypothèse nulle : proportion = 5 %

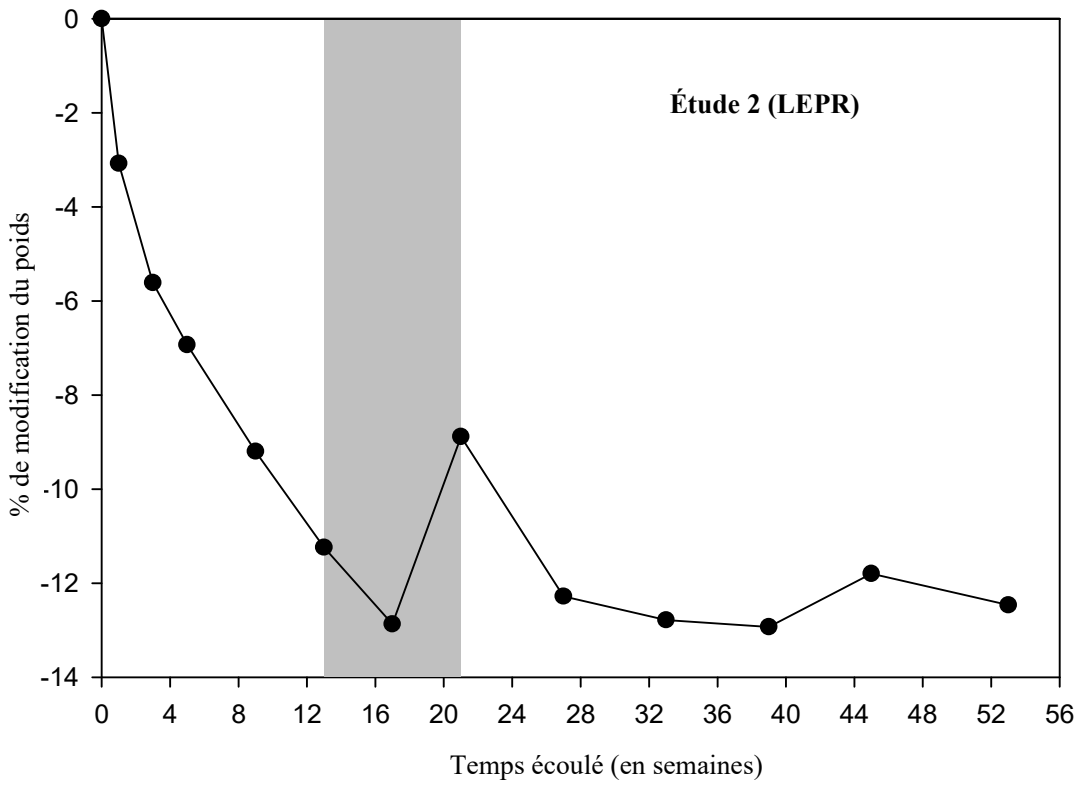
Tableau 18 Évolution en pourcentage du poids et de la faim à l'année 1 dans l'étude 2

Paramètre	Statistique	Poids (kg) (N=7)	Score de faim[1] (N=7)
Valeur de référence	Moyenne (DS)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Médiane	120,5	7,0
	Min, max	89,4, 170,4	6, 8
D'un an	Moyenne (DS)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Médiane	104,1	3,0
	Min, max	81,7, 149,9	2, 8
Évolution en pourcentage entre l'inclusion et l'année 1 (%)	Moyenne (DS)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Médiane	-15,3	-52,7
	Min, max	-23,3, 0,1	-67, 0
	Moyenne des MC	-12,47	-41,93
	IC à 90 %	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	Valeur de p	< 0,0001	< 0,0001

Remarque : Cette analyse inclut les patients qui ont reçu au moins une dose de médicament expérimental, passé au moins une évaluation d'inclusion et présenté une perte de poids ≥ 5 kg (ou 5 % du poids si ce dernier était < 100 kg à l'inclusion) pendant la période de traitement en ouvert de 12 semaines et qui sont passés dans la période de sevrage en double aveugle contrôlée contre placebo.

[1] La sensation de faim est évaluée sur une échelle de type Linkert allant de 0 à 10, où 0 = aucune faim ressentie et 10 = pire faim possible. Le score de faim a été consigné dans un journal quotidien et un score hebdomadaire moyen a été calculé pour analyse.

Figure 2 Évolution du poids en pourcentage par visite par rapport à l'inclusion (étude 2 [N = 7])



Syndrome de Bardet-Biedl

Étude 3 (RM-493-023)

La sécurité et l'efficacité d'IMCIVREE dans le traitement des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité en raison du SBB ont été évaluées dans une étude clinique d'un an comportant une période contrôlée *versus* placebo de 14 semaines (étude 3 [RM-493-023]). L'étude a inclus des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité et de SBB. Les patients adultes avaient un IMC ≥ 30 kg/m^2. Les patients pédiatriques avaient un IMC ≥ 97^e percentile de la courbe de croissance pour l'âge et le sexe.

Les patients éligibles sont entrés dans une période de traitement randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 14 semaines (période 1), suivie d'une période de traitement en ouvert de 38 semaines (période 2) au cours de laquelle tous les patients ont reçu la setmélanotide. Pour maintenir l'insu jusqu'à la période 2, l'augmentation de la dose jusqu'à une dose fixe de 3 mg était effectuée pendant les 2 premières semaines de la période 1 et de la période 2. Trente-deux patients ont été traités pendant au moins un an et sont inclus dans les analyses de l'efficacité.

Dans l'étude 3, 35,7 % des patients atteints du SBB âgés de 12 ans et plus et 46,7 % des patients atteints du SBB âgés de 18 ans et plus ont satisfait le critère principal, en présentant une perte de poids ≥ 10 % après un an de traitement par la setmélanotide (Tableau 19). L'effet d'IMCIVREE sur le poids chez les patients évalués par l'investigateur comme présentant un déficit cognitif a été comparable à l'effet chez les patients ne présentant pas de déficit cognitif.

Dans l'étude 3, le traitement par la setmélanotide d'une durée d'environ 52 semaines a entraîné chez 100 % des patients atteints du SBB âgés de moins de 12 ans des réductions cliniquement significatives des Z-scores d'IMC, des résultats concordants étant observés chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans. Chez les patients âgés de moins de 18 ans, la réduction moyenne du Z-score d'IMC par rapport à l'inclusion était de 0,75 et la réduction relative moyenne du 95^e percentile d'IMC pour l'âge et le sexe par rapport à l'inclusion était de 17,3 %.

Les patients âgés de 12 ans et plus qui étaient capables de rapporter eux-mêmes leur sensation de faim enregistraient dans un journal leur faim quotidienne maximale, qui était ensuite évaluée à l'aide de l'item 2 du questionnaire sur la faim quotidienne. La sensation de faim était évaluée sur une échelle à 11 points allant de 0 (« aucune faim ressentie ») à 10 (« pire faim possible »). Des diminutions relatives moyennes statistiquement et cliniquement significatives de 30,5 % du score de faim la pire possible à l'année 1 par rapport à l'inclusion ont été observées dans l'étude 3 (tableau 20).

Tableau 19 Poids (kg) – proportions de l'ensemble des patients, des patients atteints du SBB âgés de 12 ans et plus et des patients atteints du SBB âgés de 18 ans et plus présentant une perte de poids d'au moins 10 % à l'année 1 par rapport à l'inclusion (étude 3 [population complète d'analyse])

Paramètre	Statistique[1]	Patients âgés de 12 ans et plus	Patients âgés de 18 ans et plus
Patients présentant une perte de poids d'au moins 10 % à l'année 1	N	28	15
	%	35,7	46,7
	IC à 95 %[1]	(18,6 ; 55,9)	(21,3 ; 73,4)
	Valeur de p	0,0002	0,0003

1 Le pourcentage estimé, l'intervalle de confiance à 95 % et la valeur de p sont calculés à l'aide de la règle de Rubin. La valeur de p est unilatérale et comparée au seuil alpha = 0,025.

Tableau 20 Scores de faim quotidienne – variation à l'année 1 par rapport à l'inclusion chez l'ensemble des patients et chez les patients atteints du SBB âgés de 12 ans et plus (étude 3 [population complète d'analyse])

Temps d'évaluation	Statistique	Patients âgés de 12 ans et plus
Inclusion	N	14
	Moyenne (ET)	6,99 (1,893)
	Médiane	7,29
	Min, max	4,0, 10,0
Semaine 52	N	14
	Moyenne (ET)	4,87 (2,499)
	Médiane	4,43
	Min, max	2,0, 10,0
Variation à la semaine 52	N	14
	Moyenne (ET)	-2,12 (2,051)
	Médiane	-1,69
	Min, max	-6,7, 0,0
	IC à 95 % [1]	-3,31 ; -0,94
	Valeur de p [1]	0,0010
Variation relative à la semaine 52	N	14
	Moyenne (ET)	-30,45 (26,485)
	Médiane	-25,00
	Min, max	-77,0, 0,0
	IC à 95 % [1]	-45,74 ; -15,16
	Valeur de p [1]	0,0004

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; Max = maximum ; min = minimum ; ET = écart-type.

[1] L'IC à 95 % et la valeur de p sont calculés à l'aide de la règle de Rubin ; la valeur de p est unilatérale.

Remarque : l'inclusion est le dernier temps d'évaluation avant l'instauration du traitement par la setmélanotide dans les deux études.

Remarque : le questionnaire sur la faim quotidienne n'est pas administré aux patients âgés de moins de 12 ans ou aux patients présentant un déficit cognitif selon l'évaluation de l'investigateur.

Il a été observé des améliorations numériques générales des paramètres cardiométaboliques tels que la pression artérielle, la lipidémie, les paramètres glycémiques et le tour de taille, corroborant l'effet d'IMCIVREE sur la perte de poids.

Population pédiatrique

Étude 4 (RM-493-033)

La sécurité et l'efficacité de la setmélanotide pour le traitement de patients âgés de 2 à < 6 ans atteints d'obésité en raison d'un déficit en POMC ou LEPR ou du SBB, ont été évaluées dans le cadre d'une étude en ouvert non contrôlée de 1 an (étude 4 [RM-493-033]). L'étude a inclus des patients âgés de 2 ans à < 6 ans ayant un IMC ≥ 97^{e} percentile de la courbe de croissance pour l'âge et le sexe et un poids corporel d'au moins 15 kg à l'inclusion.

Les patients éligibles sont entrés dans l'étude et ont reçu de la setmélanotide. Douze patients ont été recrutés dans l'étude et inclus dans les analyses de l'efficacité. Étant donné la conception de l'étude et la petite taille de l'échantillon, les résultats en matière d'efficacité exigent un examen attentif.

Dans l'étude 4, 85,7 % des patients atteints d'obésité par déficit en POMC ou LEPR et 80,0 % des patients atteints du SBB, ont satisfait le critère principal, en présentant une réduction du Z-score d'IMC ≥ 0,2 après un an de traitement par la setmélanotide (Tableau 21). La variation moyenne en pourcentage de l'IMC à la Semaine 52 par rapport à l'inclusion était de -25,597 % pour les patients atteints d'obésité par déficit en POMC ou LEPR et de -9,719 % pour les patients atteints du SBB (Tableau 22).

Tableau 21 Z-score d'IMC – proportions de l'ensemble des patients, des patients atteints d'obésité par déficit en POMC ou LEPR, des patients atteints du SBB âgés de 2 ans à < 6 ans présentant une réduction d'au moins 0,2 du Z-score d'IMC à l'année 1 par rapport à l'inclusion (étude 4 [population de sécurité])

Paramètre	Statistique[1]	Patient avec déficit en POMC ou LEPR (n = 7)	Patients atteints du SBB (n = 5)	Total (N = 12)
Patients ayant atteint une réduction d'au moins 0,2 du Z-score d'IMC à l'année 1	N	6	4	10
	%	85,7	80,0	83,3
	IC à 95 %[1]	(54,1 ; 100)	(28,4 ; 99,5)	(58,7 ; 99,8)

1 L'intervalle de confiance à 95 % bilatéral a été calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.

Tableau 22 Variation en pourcentage de l'IMC à 1 an par rapport à l'inclusion (étude 4 [population de sécurité])

Paramètre		Patient avec déficit en POMC ou LEPR (n = 7)	Patients atteints du SBB (n = 5)	Total (N = 12)
Paramètre	**Statistique**	**%**	**%**	**%**
Inclusion	N	7	5	12
	Moyenne (ET)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Médiane	32,196	22,986	28,670
	Min, max	25,99 ; 42,54	19,31 ; 29,04	19,31, 42,54
Variation réelle à 1 an par rapport à l'inclusion	N	6	5	11
	Moyenne (ET)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Médiane	-9,237	-2,191	-4,940
	Min, max	-11,16 ; -2,65	-4,94 ; 0,58	-11.16 ; 0.58

Paramètre		Patient avec déficit en POMC ou LEPR (n = 7)	Patients atteints du SBB (n = 5)	Total (N = 12)
Paramètre	**Statistique**	**%**	**%**	**%**
Variation en pourcentage à 1 an par rapport à l'inclusion	N	6	5	11
	Moyenne (ET)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	IC à 95 %	(-37,66 ; -13,54)	(-20,69 ; 1,26)	(-27,04 ; -9,72)
	Médiane	-23,237	-8,978	-21,624
	Min, max	-39,28 ; -8,24	-21,62 ; 2,54	-39,28 ; 2,54

[1] L'intervalle de confiance à 95 % bilatéral est calculé avec la loi de Student.

Dans l'étude 4, le traitement par la setmélanotide d'une durée d'environ 52 semaines a entraîné une réduction cliniquement significative du Z-score d'IMC de -5,185 chez les patients atteints d'obésité par déficit en POMC ou LEPR et de -1,331 chez les patients atteints du SBB. La réduction moyenne en pourcentage du 95^{e} percentile d'IMC pour l'âge et le sexe par rapport à l'inclusion était de -47,595 % chez les patients atteints d'obésité par déficit en POMC ou LEPR et de -14,462 % chez les patients atteints du SBB.

Dans les études cliniques, 44 des patients traités par la setmélanotide étaient âgés de 2 à 17 ans à l'inclusion (21 patients atteints de déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR et 33 patients atteints du SBB). Dans l'ensemble, l'efficacité et la sécurité chez les jeunes étaient similaires à celles constatées chez les patients plus âgés étudiés, des diminutions apparemment significatives de l'IMC ayant été relevées. Chez les patients qui n'avaient pas terminé leur croissance, une tendance vers une progression adaptée du développement pubertaire et une augmentation de la taille ont été observées pendant la période d'étude.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la setmélanotide dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des troubles de l'appétit et des troubles généraux de la nutrition (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les $C_{max,ss}$, ASC_{tau}, et concentration résiduelle moyennes de la setmélanotide à l'état stable pour une dose de 3 mg administrée par voie sous-cutanée à des volontaires obèses autrement sains (N = 6) une fois par jour pendant 12 semaines étaient respectivement de 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml et 6,77 ng/ml. Les concentrations plasmatiques à l'état stable de setmélanotide ont été atteintes dans les 2 jours avec une administration quotidienne de 1-3 mg de setmélanotide. L'accumulation de setmélanotide dans la circulation générale au cours de l'administration une fois par jour pendant 12 semaines était d'environ 30 %. Les ASC et C_{max} de la setmélanotide ont augmenté de manière proportionnelle suite à une administration sous-cutanée de doses multiples dans la gamme posologique proposée (1-3 mg).

Un modèle PK en population composée de 410 patients regroupés à partir de 11 études a été proposé. Ces patients ont fourni 7 087 observations, dont 6 847 échantillons présentaient des concentrations quantifiables en setmélanotide. Les données PK provenaient principalement de 271 adultes et 87 adolescents (âgés de 12 à < 18 ans). Il y avait également 41 enfants âgés de 6 à < 12 ans et 11 enfants âgés de 2 à < 6 ans. La population comptait 166 hommes et 244 femmes, âgés de 2 à 78 ans (moyenne = 29,7 ans) et pesant de 17,8 à 246 kg (moyenne = 113 kg). La population regroupée comprenait 329 patients atteints de déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, du SSB ou d'une autre obésité à composante génétique rare (80,2 %) et 81 patients ne présentant pas de déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, de SSB ou une autre obésité à composante génétique rare (19,8 %) ; tous les patients ne présentant pas de déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, de SSB ou une autre obésité à composante génétique rare étaient des adultes.

Absorption

Après injection sous-cutanée de setmélanotide, les concentrations plasmatiques de setmélanotide à l'état stable ont lentement augmenté, jusqu'à atteindre leur maximum à un tmax médian de 8,0 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue de la setmélanotide après administration sous-cutanée n'a pas encore été étudiée chez l'homme. La variabilité interindividuelle (CV%) dans le modèle PK final en population était de 39,9 % (CL/F).

La PK de la setmélanotide chez les patients atteints du SBB était comparable à celle observée dans la population de patients atteints de déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, ce qui semble indiquer que la pathologie seule n'a pas d'effet sur la PK de la setmélanotide.

Distribution

Le volume apparent moyen de distribution de la setmélanotide après administration sous-cutanée de 3 mg une fois par jour a été estimé à 75,2 L sur la base du modèle PK en population. La fixation de la setmélanotide aux protéines plasmatiques humaines est de 79,1 %.

Les expériences in vitro indiquent que la setmélanotide ne constitue pas un substrat pour OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Les données in vitro indiquent qu'il est hautement improbable que la setmélanotide constitue un substrat pour la P-gp ou la BCRP.

Biotransformation

Il est apparu que la setmélanotide n'était pas métabolisée par les microsomes hépatiques, les hépatocytes ou les microsomes rénaux chez le rat, le signe et l'humain.

Élimination

La demi-vie d'élimination effective (t½) de la setmélanotide était d'environ 11 heures. La clairance apparente totale de la setmélanotide à l'état stable après administration sous-cutanée de 3 mg une fois par jour a été estimée à 7,15 L/h sur la base du modèle PK en population.

Environ 39 % de la dose de setmélanotide administrée était excrétée en l'état avec les urines au cours de l'intervalle posologique de 24 heures après administration sous-cutanée de 3 mg une fois par jour.

Linéarité/non-linéarité

Les ASC et C_{max} de la setmélanotide ont augmenté de manière à peu près linéaire suite à une administration sous-cutanée de doses multiples dans la gamme allant de 0,5 mg à 5 mg.

Populations spécifiques

Population pédiatrique

La setmélanotide a été évaluée chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à 17 ans). Les simulations réalisées à partir des analyses PK en population suggèrent une exposition légèrement accrue chez les patients les plus jeunes (dont le poids est également moins important) et justifient le schéma posologique proposé pour les patients âgés de 2 ans et plus.

Personnes âgées

Les données disponibles dans un petit échantillon de patients âgés n'indiquent pas de modifications notables de l'exposition à la setmélanotide avec l'avancement en âge. Cependant, ces données sont trop limitées pour permettre de tirer des conclusions définitives.

Insuffisance rénale

L'analyse pharmacocinétique a montré une diminution de la clairance (CL/F) de respectivement 12 %, 26 % et 49 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

Déficit en POMC, dont le déficit en PCSK1 et le déficit en LEPR

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à 89 ml/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m²). Des ajustements de la posologie sont recommandés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.2). La setmélanotide ne doit pas être administrée aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.2).

Syndrome de Bardet-Biedl

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à 89 ml/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m²). Des ajustements de la posologie sont recommandés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.2). La setmélanotide ne doit pas être administrée aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La setmélanotide est stable dans les hépatocytes de l'homme, du rat et du singe; aucune étude n'a donc été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La setmélanotide ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.

Poids corporel

La CL/F de la setmélanotide variait selon le poids corporel d'après une relation allométrique fixe.

Sexe

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la setmélanotide n'a été observée sur la base du sexe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie, de génotoxicité, de cancérogenèse, de fertilité, de tératogénicité ou de développement postnatal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de la reproduction et du développement chez le lapin a révélé une augmentation de la résorption embry-o-fœtale et des fausses couches post-implantation chez les lapines gestantes traitées par setmélanotide. Ces effets ont été attribués aux réductions extrêmes dans la consommation alimentaire des mères, provoquée par l'activité pharmacodynamique principale de la setmélanotide. Ces réductions de la consommation alimentaire et les pertes embryo-fœtales associées n'ont pas été observées dans le cadre d'une étude de la reproduction et du développement menée chez le rat. Aucun effet tératogène n'a été observé, pour aucune des deux espèces.

Des quantités de setmélanotide en concentration proportionnelle à la dose administrée ont été observées dans le lait 2 heures après l'injection sous-cutanée lors de la phase pré-sevrage, dans le cadre d'une étude de développement pré- et postnatal menée chez le rat. Aucune concentration

quantifiable de setmélanotide n'a été détectée dans le plasma des chiots allaités, quelle que soit la dose administrée.

Contrairement aux primates, des effets cardiovasculaires variables, tels qu'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, ont été observés chez le rat et le cobaye. La raison sous-jacente à ces différences entre les espèces demeure peu claire. Chez le rat, les effets dose-dépendants de la setmélanotide sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle étaient liés à une augmentation du tonus sympathique; ces effets ont progressivement diminué avec l'administration répétée de doses quotidiennes.

Une vacuolisation cytoplasmique minime, liée à l'excipient mPEG-DSPE, a été observée dans le plexus choroïde suite à une administration chronique chez le rat adulte et le singe. La vacuolisation du plexus choroïde n'a pas été observée chez les rats juvéniles, traités par setmélanotide/mPEG-DSPE du jour 7 après la naissance au jour 55, à 9,5 fois la dose humaine de mPEG-DSPE dans 3 mg de setmélanotide calculée par mg/m2/jour.

Les données de carcinogénicité disponibles chez les souris Tg.rasH2 indiquent que la setmélanotide/mPEG-DSPE ne présente pas de risque de carcinogénicité pour les patients, avec une marge de sécurité de 17 pour la setmélanotide sur la base de l'ASC et une marge posologique de 16 pour le mPEG-DSPE, calculée par mg/m²/jour, à la dose clinique de 3 mg/jour. Compte tenu de l'absence d'inquiétude liée à la carcinogénicité exprimée par les données cliniques et non-cliniques disponibles pour la setmélanotide, aucune étude de carcinogénicité de 2 ans n'a été menée chez le rat.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sel de sodium N-(carbonyle-méthoxypolyéthylène glycol 2000)-1,2-distéaroyl-glycéro-3-phosphoéthanolamine (mPEG-2000-DSPE)
Carmellose sodique
Mannitol
Phénol
Alcool benzylique
Edétate disodique
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première utilisation
28 jours ou jusqu'à la date de péremption (l'échéance la plus courte faisant foi).
À conserver à une température inférieure à 30 °C.

La stabilité chimique et physique à l'utilisation est démontrée pendant 28 jours entre 2 et 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, après ouverture, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum, à une température comprise entre 2° C et 30 °C. Toute autre durée et condition de conservation relève de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, les flacons peuvent être conservés à température ambiante à condition qu'elle ne dépasse pas 30° C, pendant 30 jours au maximum.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon multidose en verre transparent 2R de type I avec un bouchon en bromobutyle et un capuchon d'aluminium.

Emballages de :
- 1 flacon multidose.
- 10 flacons multidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Retirer IMCIVREE du réfrigérateur environ 15 minutes avant administration. Les patients peuvent aussi réchauffer le produit avant de l'utiliser en faisant doucement rouler le flacon entre les paumes de leurs mains pendant 60 secondes.

Inspecter IMCIVREE avant chaque injection ; la solution ne doit pas être utilisée si elle est opaque ou si elle contient des particules.

En cas d'exposition à une température > 30° C, jeter IMCIVREE au rebut et ne pas l'utiliser.

Afin de prévenir une possible contamination, toujours utiliser une nouvelle seringue pour chaque injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29,
1043NX Amsterdam,
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable
setmélanotide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 10 mg de setmélanotide dans 1 ml de solution injectable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mPEG-2000-DSPE, carmellose sodique, mannitol, phénol, alcool benzylique, édétate disodique, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon multidose (1 ml).
10 flacons multidoses (1 ml).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage par voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Flacon avant ouverture
À conserver au réfrigérateur.

Après ouverture
À conserver à une température inférieure à 30 °C.
Jeter au rebut après 28 jours.
Date d'ouverture :

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29,
1043NX Amsterdam,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

IMCIVREE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

IMCIVREE10 mg/ml pour injection
setmélanotide
Administration par voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose (1 ml)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable
setmélanotide

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que IMCIVREE et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE
3. Comment utiliser IMCIVREE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMCIVREE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que IMCIVREE et dans quels cas est-il utilisé

IMCIVREE contient la substance active setmélanotide. Il est utilisé chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans dans le traitement de l'obésité provoquée par certaines maladies génétiques qui affectent la manière dont le cerveau contrôle la sensation de faim.

Les maladies génétiques traitées par ce médicament sont les suivantes :
- Syndrome de Bardet-Biedl (SBB)
- Obésité par déficit en POMC (pro-opiomélanocortine)
- Obésité par déficit en PCSK1 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1)
- Obésité par déficit en LEPR (récepteur de la leptine).

Les personnes atteintes de ces maladies ne possèdent pas certaines substances naturelles qui jouent un rôle dans le contrôle de l'appétit, ou bien ces substances ne fonctionnent pas correctement chez elles. Leur sensation de faim est alors accrue, ce qui entraîne une obésité. Ce médicament contribue à restaurer le contrôle de l'appétit et limite les symptômes de leur maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE

N'utilisez jamais IMCIVREE
- si vous êtes allergique à la setmélanotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser IMCIVREE.

Avant et pendant le traitement par ce médicament, votre médecin doit examiner votre peau pour contrôler les marques ou les zones plus sombres. Pendant le traitement, il est possible que vous présentiez davantage de marques ou de zones plus sombres sur votre peau. Effectuer un bilan avant le traitement vous aidera à identifier toute nouvelle marque qui pourrait apparaître après avoir commencé à utiliser ce médicament.

Chez les patients de sexe masculin, il est très fréquent (chez plus d'un patient sur 10) de présenter des érections spontanées du pénis pendant l'utilisation de ce médicament. Si vous avez une érection de plus de 4 heures, veuillez consulter un médecin en urgence. En l'absence de traitement, les érections prolongées (priapisme) peuvent réduire votre capacité à avoir des érections à l'avenir.

Enfants
Ne donnez pas ce médicament à des enfants de moins de 2 ans, car il n'existe aucune information sur son utilisation avant cet âge.

Autres médicaments et IMCIVREE
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il est recommandé de ne pas utiliser IMCIVREE pendant la grossesse ou en cas de tentative de grossesse, car il n'a pas été étudié chez la femme enceinte. La perte de poids pendant la grossesse peut être néfaste pour l'enfant à naître.

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Le cas échéant, votre médecin vous parlera des bénéfices et des risques de la prise d'IMCIVREE pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Ce médicament ne devrait pas affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

IMCIVREE contient de l'alcool benzylique
Ce médicament contient 10 mg d'alcool benzylique par ml, ce qui équivaut à 1 mg pour chaque mg de votre dose.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets indésirables graves chez les jeunes enfants (de moins de 3 ans). L'alcool benzylique peut en effet s'accumuler dans leur corps (accumulation appelée « acidose métabolique »), ce qui peut entraîner un « syndrome de suffocation ». Les enfants âgés de 2 ans doivent être surveillés par leur médecin pour détecter des signes éventuels de cette accumulation (notamment un rythme cardiaque rapide, une respiration rapide ou une confusion).

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. En effet, l'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets indésirables (appelés « acidose métabolique »).

Si vous avez une maladie du foie ou du rein, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. En effet, l'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets indésirables (appelés « acidose métabolique »).

IMCIVREE contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser IMCIVREE

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

IMCIVREE est administré une fois par jour sous la forme d'une injection sous la peau, en début de journée. Ce médicament est destiné à une utilisation à long terme.

Votre médecin vous indiquera la dose correcte à injecter.

Obésité par déficit en pro-opiomélanocortine, obésité par déficit en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1, obésité par déficit en récepteur de la leptine.

Pour **les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus**, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	**Dose quotidienne en mg**	**Volume à injecter**
Semaines 1-2	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Pour **les enfants âgés de 6 à <12 ans**, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	**Dose quotidienne en mg**	**Volume à injecter**
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour

Pour **les enfants âgés de 2 à <6 ans**, les doses recommandées sont les suivantes :

Poids du patient/semaine de traitement	**Dose quotidienne**	**Volume à injecter**
< 20 kg		
Semaine 1 et suivantes	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
20 à < 30 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
30 à < 40 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour
≥ 40 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la dose n'est pas suffisante et	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
que les effets indésirables sont acceptables)		
Semaines 5-6 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour
Semaines 7-8 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 9 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur. Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez **les adultes et les enfants âgés de 12 à 17 ans** atteints d'insuffisance rénale sévère, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si les effets indésirables de la dose initiale de 0,5 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 0,25 mg (0,025 ml). Si les effets indésirables de la dose de 0,25 mg une fois par jour sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur. Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Si les effets indésirables de la dose de 3 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 2,5 mg et le traitement sera poursuivi à cette dose.

Chez **les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans** atteints d'insuffisance rénale sévère, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour

Si les effets indésirables de la dose initiale de 0,25 mg ne sont pas acceptables, le traitement doit être arrêté.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur. Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Si les effets indésirables de la dose de 2 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 1 mg et le traitement sera poursuivi à cette dose.

Chez **les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans** atteints d'insuffisance rénale sévère, les doses recommandées sont les suivantes :

Poids du patient/semaine de traitement	**Dose quotidienne**	**Volume à injecter**
< 20 kg		
Semaine 1 et suivantes	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
20 à < 30 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
30 à < 40 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
≥ 40 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 5-6 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaines 7 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour

Si les effets indésirables de la dose initiale de 0,25 mg ne sont pas acceptables, le traitement doit être arrêté.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur. Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Syndrome de Bardet-Biedl

Chez **les adultes et les enfants âgés de 16 ans et plus**, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter
Semaines 1-2	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si les effets indésirables sont acceptables)	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si les effets indésirables de la dose initiale de 2 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 1 mg (0,1 ml). Si les effets indésirables de la dose de 1 mg une fois par jour sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur. Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Si les effets indésirables de la dose de 3 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 2 mg et le traitement sera poursuivi à cette dose.

Chez **les enfants âgés de 6 à moins de 16 ans**, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter
Semaine 1	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 2 (si les effets indésirables sont acceptables)	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si les effets indésirables sont acceptables)	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si les effets indésirables de la dose initiale de 1 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 0,5 mg (0,05 ml). Si les effets indésirables de la dose de 0,5 mg sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur.

Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Si les effets indésirables de la dose de 3 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 2 mg et le traitement sera poursuivi à cette dose.

Chez **les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans**, les doses recommandées sont les suivantes :

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
< 20 kg		
Semaine 1 et suivantes	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
20 à < 30 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
30 à < 40 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour
≥ 40 kg		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la dose n'est pas suffisante et	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour

Poids du patient/semaine de traitement	Dose quotidienne	Volume à injecter
que les effets indésirables sont acceptables)		
Semaines 5-6 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour
Semaines 7-8 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 9 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur. Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez **les adultes et les enfants âgés de 16 à 17 ans** atteints d'insuffisance rénale sévère, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si les effets indésirables de la dose initiale de 0,5 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 0,25 mg (0,025 ml). Si les effets indésirables de la dose de 0,25 mg une fois par jour sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur. Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Si les effets indésirables de la dose de 3 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 2,5 mg et le traitement sera poursuivi à cette dose.

Chez **les enfants âgés de 6 à moins de 16 ans** atteints d'insuffisance rénale sévère, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3 à 4 (si les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour

Si les effets indésirables de la dose initiale de 0,25 mg ne sont pas acceptables, le traitement doit être arrêté.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur.

Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Si les effets indésirables de la dose de 2 mg ne sont pas acceptables, la dose sera réduite à 1 mg et le traitement sera poursuivi à cette dose.

Chez **les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans** atteints d'insuffisance rénale sévère, les doses recommandées sont les suivantes :

Poids du patient/semaine de traitement	**Dose quotidienne**	**Volume à injecter**
< 20 kg		
Semaine 1 et suivantes	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
20 à < 30 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
30 à < 40 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 5 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
≥ 40 kg		
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3-4 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 5-6 (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaines 7 et suivantes (si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables)	1,5 mg une fois par jour	0,15 ml une fois par jour

Si les effets indésirables de la dose initiale de 0,25 mg ne sont pas acceptables, le traitement doit être arrêté.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose suivante ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au palier immédiatement inférieur. Si les effets indésirables de la dose réduite sont acceptables, l'augmentation de dose continuera.

Votre médecin devra régulièrement vérifier si le médicament fonctionne bien et pourra ajuster la dose, si nécessaire. Chez les enfants et les adolescents en pleine croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et le développement.

Ce médicament est destiné à une utilisation à long terme. L'interruption de l'utilisation ou une utilisation irrégulière pourraient entraîner une rechute ou une aggravation de vos symptômes. Assurez-vous de bien suivre le schéma de traitement indiqué par votre médecin ou votre pharmacien.

Comment injecter IMCIVREE

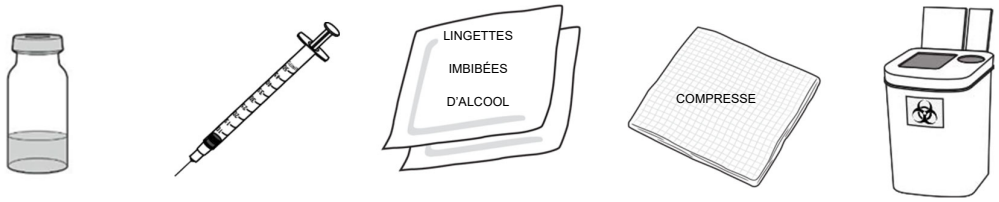
IMCIVREE est injecté dans la couche adipeuse située sous la peau, au niveau de l'abdomen. Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous montrera comment procéder. Une fois que vous êtes suffisamment à l'aise pour effectuer les injections vous-même, vous pourrez les faire à domicile.

IMCIVREE doit être injecté en début de journée pour maximiser la réduction de faim pendant vos heures d'activité. IMCIVREE peut être administré indépendamment de vos repas.

Avant d'injecter IMCIVREE, veuillez lire attentivement les instructions suivantes.

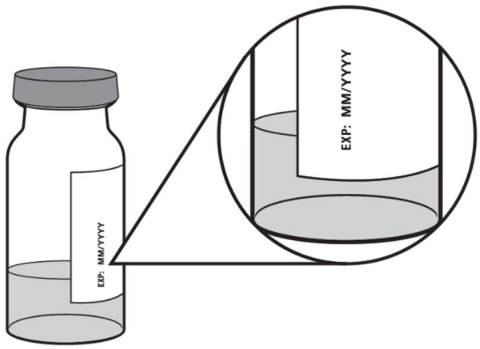
Étape 1. Se préparer pour l'injection
- Réunissez le matériel dont vous aurez besoin et placez-le sur une surface propre et plate.

Vous aurez besoin des éléments suivants, fournis séparément :



- Lavez-vous les mains au savon et à l'eau chaude.
- Ouvrez les emballages de deux lingettes imbibées d'alcool et d'une compresse.

Étape 2. Examiner le flacon
- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du flacon, après la mention « EXP » : MM/AAAA.

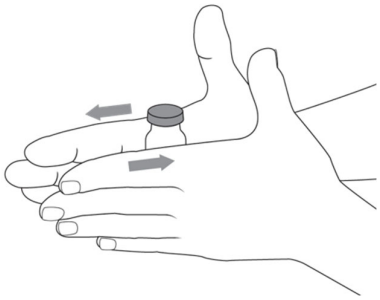


- Le liquide doit être transparent à jaunâtre.
- N'utilisez jamais ce produit si :
  - la date de péremption est dépassée
  - le liquide est trouble
  - des particules flottent dans le flacon

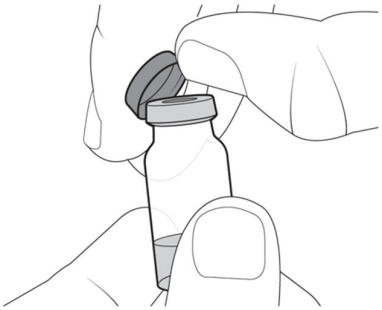
- le capuchon en plastique sur un nouveau flacon est abîmé ou absent
- le flacon a été conservé à des températures supérieures à 30° C.

Étape 3. Préparer le flacon

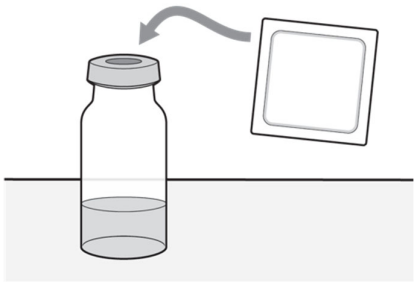
- Laissez le flacon atteindre la température ambiante avant utilisation. Pour ce faire, vous pouvez soit retirer le flacon du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection, soit faire doucement rouler le flacon entre les paumes de vos mains pendant 60 secondes.
- Pour réchauffer le flacon, n'utilisez pas d'eau chaude et ne le passez pas au micro-ondes ou dans d'autres dispositifs
- N'agitez pas le flacon



- Si le flacon est neuf, retirez le capuchon en plastique et jetez-le avec vos ordures ménagères.



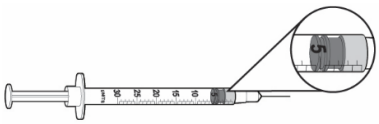
- Nettoyez la partie supérieure du bouchon gris du flacon à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool. Jetez la lingette usagée avec vos ordures ménagères.
- Ne retirez pas le bouchon du flacon



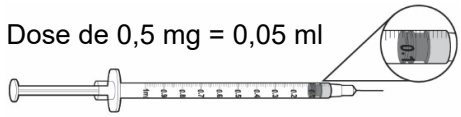
Étape 4. Préparer la seringue

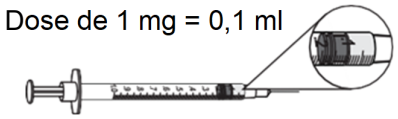
- Pour les doses de 0,25 mg (0,025 ml ou 2,5 unités), utiliser une seringue de 0,3 ml avec des graduations de 0,5 (1/2) unité et une aiguille de taille 29 à 31 d'une longueur de 6 à 13 mm, adaptée à l'injection sous la peau.

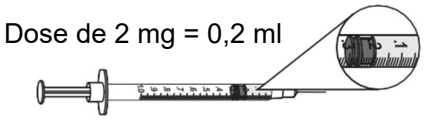
Dose de 0,25 mg = 0,025 ml ou 2,5 unités

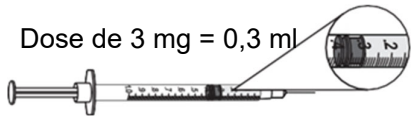


- Pour les doses de 0,5 mg à 3 mg (0,05 ml à 0,3 ml), utiliser une seringue de 1 ml avec des graduations de 0,01 ml et une aiguille de taille 28 ou 29 d'une longueur de 6 à 13 mm, adaptée à l'injection sous la peau.

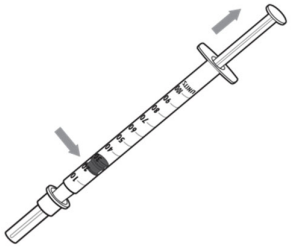






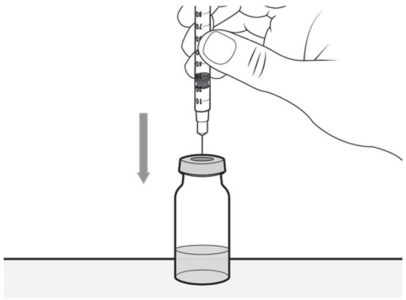


- En laissant le capuchon de l'aiguille en place, tirez sur le piston pour remplir l'aiguille d'une quantité d'air équivalente à la quantité de médicament à administrer.



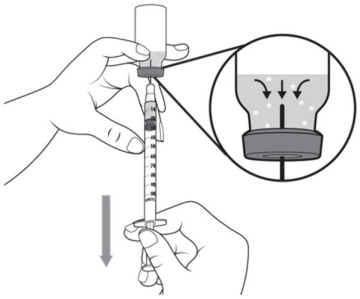
- Retirez le capuchon de l'aiguille. Pour ce faire, tirez dessus à la verticale, jamais vers vous.

- Placez le flacon à la verticale sur une surface plane. En maintenant la seringue, placez-la directement au-dessus du flacon. Insérez l'aiguille verticalement dans le flacon, au centre du bouchon gris.



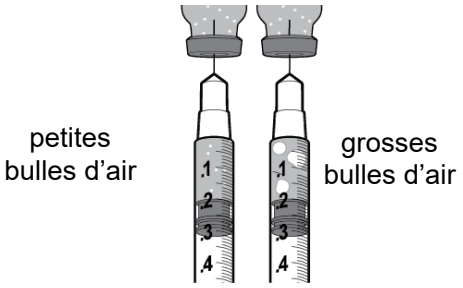
- Appuyez sur le piston de manière à évacuer l'air de l'aiguille dans le flacon.

- Sans retirer l'aiguille, retournez doucement le flacon.
- Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est entièrement immergée dans le médicament et ne se trouve pas en l'air au-dessus du médicament.



- Tirez lentement sur le piston, de manière à remplir la seringue avec la quantité de médicament qui correspond à votre dose. En mesurant la dose, assurez-vous de lire les unités en commençant à partir de l'extrémité la plus proche du capuchon en caoutchouc noir.

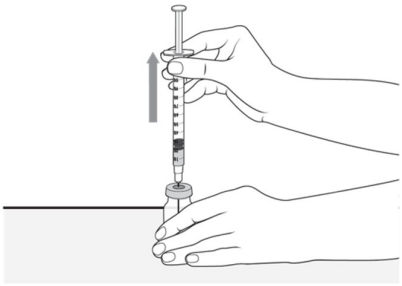
- Laissez l'aiguille dans le flacon et vérifiez qu'il n'y a pas de grosses bulles d'air dans la seringue.



- Les bulles d'air devront être éliminées de la seringue. Pour ce faire:
  - Tapotez doucement le côté de la seringue à l'aide d'un doigt pour déplacer la bulle d'air vers le haut de la seringue.
  - Videz la seringue dans le flacon
  - Recommencez les étapes ci-dessus pour remplir à nouveau votre seringue. Tirez sur le piston plus lentement que la fois précédente, en vous assurant que le bout de l'aiguille reste bien immergé dans le liquide afin de réduire le risque d'avoir des bulles d'air.

- Une fois qu'il n'y a plus de grosses bulles d'air dans la seringue, placez le flacon à la verticale sur une surface dure.

- Maintenez le flacon à l'aide d'une main, et le corps de la seringue du bout des doigts de l'autre main. Retirez l'aiguille du flacon à la verticale.

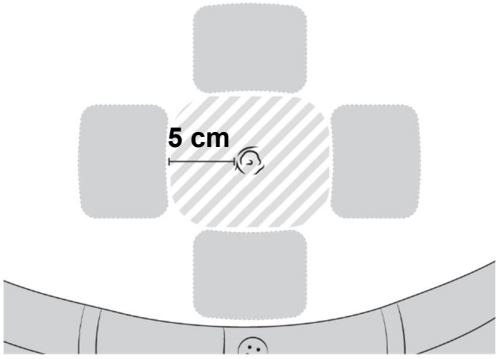


- Placez la seringue sur une surface dure en vous assurant que l'aiguille ne touche pas la surface. Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.

Étape 5. Préparer le site d'injection

- Choisissez une zone de votre abdomen pour effectuer l'injection.
  - Changez de site d'injection tous les jours.
  - Assurez-vous que le site d'injection se trouve à au moins 5 cm de votre nombril.

- N’effectuez pas l’injection dans une zone rouge, gonflée ou irritée.

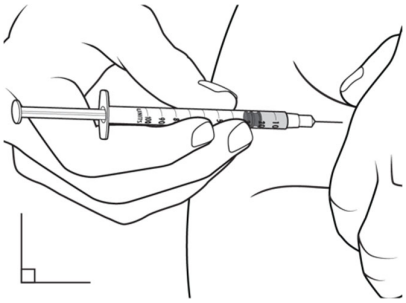


- Nettoyez le site d’injection choisi à l’aide de votre deuxième lingette imbibée d’alcool d’un mouvement circulaire.

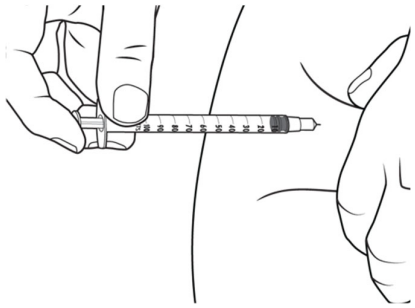
- Laissez la peau sécher pendant environ 10 secondes.
- Ne touchez pas, ne ventilez pas et ne soufflez pas sur la zone nettoyée.

Étape 6. Injecter IMCIVREE
- Placez la seringue entre le pouce et l’index de la main avec laquelle vous écrivez.
- Pincez doucement environ 5 cm de peau entre le pouce et l’index de votre autre main. Ne lâchez pas le pli de peau avant d’avoir terminé l’injection.

- Maintenez le milieu de la seringue à un angle de 90° par rapport à votre peau et insérez l’aiguille dans le site d’injection à la verticale, en vous assurant de la faire pénétrer entièrement
  - Ne maintenez pas le piston et ne le poussez pas pendant que vous insérez l’aiguille



- En maintenant le corps de la seringue entre votre pouce et votre majeur, poussez lentement le piston avec votre index pour injecter le médicament.



- Comptez jusqu'à 5 après avoir injecté IMCIVREE pour avoir la certitude qu'il n'y a plus de médicament dans la seringue.
- Lâchez le pli de peau et retirez la seringue.
- Appuyez doucement sur le site d'injection avec une compresse, puis jetez la compresse avec les ordures ménagères.
- Placez la seringue usagée dans un contenant à objets piquants et coupants. Ne la jetez pas avec les ordures ménagères.
- Si votre flacon n'est pas encore vide, remettez-le dans son emballage et conservez-le soit au réfrigérateur, soit dans un endroit sûr à une température inférieure à 30° C, jusqu'au moment de votre prochaine dose.

Si vous avez utilisé plus d'IMCIVREE que vous n'auriez dû
Si vous ou votre enfant avez utilisé plus d'IMCIVREE que vous n'auriez dû, contactez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser IMCIVREE
Si vous oubliez une injection, sautez cette dose et administrez votre prochaine dose à l'heure habituelle. Ne mettez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser IMCIVREE
Si vous arrêtez d'utiliser ce médicament, votre faim pourrait réapparaître et vous pourriez arrêter de perdre du poids.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10) :
- Zones ou taches sombres sur la peau
- Douleur, hématome ou inflammation (rougeur et/ou gonflement) au site d'injection
- Nausées ou vomissements
- Maux de tête
- Érections spontanées du pénis
- Avoir soif ou boire plus d'eau

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Peau sèche, rouge ou qui démange
- Douleur
- Transpiration accrue
- Zones ou plaques décolorées sur la peau
- Lésions cutanées
- Chute de cheveux

- Sensation de fatigue
- Faiblesse générale
- Sécheresse de la bouche
- Indigestion
- Diarrhée
- Constipation
- Douleurs à l'estomac
- Sensation d'étourdissement
- Augmentation des érections péniennes
- Difficultés à dormir
- Sentiment de dépression
- Modifications de la libido
- Augmentation de la libido
- Tumeur de la peau
- Mal de dos
- Crampes musculaires
- Douleur dans les bras ou les jambes
- Bouffées de chaleur
- Vertige

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- Taches brunes sur la peau ou taches de rousseur
- Rougeur de la peau
- Éruption cutanée
- Lignes ou stries sur la peau
- Modification de la couleur des cheveux ou des poils
- Nodule sur la peau
- Inflammation cutanée
- Modification de la couleur des ongles ou apparition de nervures sur l'ongle
- Douleur thoracique
- Sensibilité au chaud ou au froid
- Démangeaisons autour du site d'injection
- Frissons
- Sensation de froid
- Sensation de chaud
- Gencives décolorées
- Ballonnements
- Augmentation de la quantité de salive
- Flatulences (« gaz »)
- Brûlures d'estomac
- Somnolence
- Augmentation de la sensibilité des yeux et de la sensibilité au son, au toucher, à l'odeur
- Céphalées migraineuses
- Perte ou modification de l'odorat
- Troubles du goût
- Anxiété
- Modifications de l'humeur
- Troubles de l'éjaculation
- Incapacité chez les femmes à obtenir ou maintenir l'excitation sexuelle
- Gêne ou sensibilité génitale
- Diminution de la libido
- Troubles génitaux chez les femmes
- Humeur dépressive
- Troubles du sommeil
- Tumeur de l'œil
- Cauchemars
- Grains de beauté plats et colorés

- Douleurs articulaires
- Bâillements
- Toux
- Nez qui coule
- Douleur musculaire ou osseuse dans le thorax
- Coloration anormale du blanc des yeux
- Jaunissement des yeux

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver IMCIVREE

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

IMCIVREE doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8° C, jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'emballage. IMCIVREE peut aussi être conservé à température ambiante, à condition qu'elle ne dépasse pas 30° C, pendant un maximum de 30 jours ou jusqu'à la date de péremption, selon ce qui arrive en premier. Conservez tous les flacons (même ceux qui sont ouverts) dans leur emballage d'origine afin de les protéger de la lumière. Après avoir ouvert un flacon pour la première fois, jetez-le après 28 jours.

Ne congelez pas ce médicament.

Si IMCIVREE est exposé à des températures supérieures à 30° C, ne l'utilisez pas et jetez-le conformément aux directives locales. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il est opaque ou que des particules flottent à l'intérieur.

Utilisez toujours une nouvelle seringue pour chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IMCIVREE
- La substance active est la setmélanotide. Chaque flacon multidose contient 10 mg de setmélanotide dans 1 ml de solution.

Les autres composants sont:
- Alcool benzylique (voir la rubrique 2, Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE)
- Sel de sodium N-(carbonyle-méthoxypolyéthylène glycol 2000)-1,2-distéaroyl- glycéro-3-phosphoéthanolamine (mPEG-2000-DSPE)
- Carmellose sodique (voir la rubrique 2, Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE)
- Mannitol

- Phénol
- Edétate disodique (voir la rubrique 2, Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE)
- Eau pour préparations injectables
- Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
- Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

Comment se présente IMCIVREE et contenu de l'emballage extérieur
IMCIVREE est une solution limpide, incolore à légèrement colorée.
Ce médicament se présente sous la forme de flacons en verre transparent dotés d'un bouchon et d'un capuchon, contenant 1 ml de solution injectable.

IMCIVREE est disponible en emballages contenant 1 ou 10 flacons multidoses.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29,
1043NX Amsterdam,
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.