

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMCIVREE 10 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 10 mg setmelanotīda 1 ml šķīduma injekcijām.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

1 ml šķīduma satur 10 mg benzilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz viegli krāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

IMCIVREE ir indicētas aptaukošanās ārstēšanai un izsalkuma sajūtas kontrolei pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma ar iegūtu hipotalāma ģenēzes aptaukošanos (*acquired hypothalamic obesity*, aHO), ko izraisījis hipotalāma bojājums vai darbības traucējumi.

IMCIVREE ir indicētas aptaukošanās ārstēšanai un tādas izsalkuma sajūtas kontrolei, kas saistīta ar ģenētiski apstiprinātu Bardē Bīdla sindromu (BBS) pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

IMCIVREE ir indicētas aptaukošanās ārstēšanai un tādas izsalkuma sajūtas kontrolei, kas saistīta ar ģenētiski apstiprinātu bialēlisku proopiomelanokortīna (POMC), tostarp PCSK1, deficītu vai bialēlisku leptīna receptoru (LEPR) deficītu pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

IMCIVREE jāparaksta un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi retu ģenētisku vai hipotalāma ģenēzes aptaukošanās formu diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Iegūta hipotalāma ģenēzes aptaukošanās

Pieaugušie un bērni no 6 gadu vecuma

Jāievēro 1. tabulā norādītā devas titrēšanas shēma. Devu titrēšanas laikā var gan palielināt, gan samazināt, pamatojoties uz individuālo panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu) un klīnisko atbildes reakciju. Ja nepieciešams, devu var samazināt līdz 0,25 mg.

1. tabula. Devas titrēšana pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma

Nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
2. nedēļa (ja 0,5 mg deva ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa (ja 1 mg deva ir labi panesama)	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
4. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 2 mg deva ir labi panesama)	3 mg vienu reizi dienā	0,3 ml vienu reizi dienā

Bērni no 4 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam

Devas titrēšana 2. tabulā norādīta atkarībā no pacienta ķermeņa masas. Devu titrēšanas laikā var gan palielināt, gan samazināt, pamatojoties uz individuālo panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu) un klīnisko atbildes reakciju. Ja nepieciešams, devu var samazināt līdz 0,25 mg.

2. tabula. Devas titrēšana bērniem no 4 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam

Pacienta ķermeņa masa/terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
< 20 kg		
1. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
2. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva ir labi panesama)	1,5 mg vienu reizi dienā	0,15 ml vienu reizi dienā
20-< 25 kg		
1. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
2. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva ir labi panesama)	1,5 mg vienu reizi dienā	0,15 ml vienu reizi dienā
4. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1,5 mg deva ir labi panesama)	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
25-< 30 kg		
1. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
2. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva ir labi panesama)	1,5 mg vienu reizi dienā	0,15 ml vienu reizi dienā
4. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1,5 mg deva ir labi panesama)	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
5. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 2 mg deva ir labi panesama)	2,5 mg vienu reizi dienā	0,25 ml vienu reizi dienā
≥ 30 kg		
1. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
2. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva ir labi panesama)	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
4. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 2 mg deva ir labi panesama)	3 mg vienu reizi dienā	0,3 ml vienu reizi dienā

POMC, tostarp PCSK1, deficīts un LEPR deficīts

Pieaugušie un bērni no 12 gadu vecuma

Pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma sākuma deva ir 1 mg vienu reizi dienā divas nedēļas. Pēc 2 nedēļām, ja setmelanotīds ir labi panesams (skatīt 4.4. apakšpunktu), devu var palielināt līdz 2 mg vienu reizi dienā (3. tabula). Ja devu palielināšana nav panesama, pacienti drīkst turpināt lietot 1 mg devu vienu reizi dienā.

Ja pieaugušiem pacientiem ir nepieciešams papildu ķermeņa masas zudums, devu var palielināt līdz 2,5 mg vienu reizi dienā. Ja 2,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama, devu drīkst palielināt līdz 3 mg vienu reizi dienā (3. tabula).

Pacientiem no 12 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam gadījumā, ja ķermeņa masa saglabājas virs 90. procentiles, lietojot 2 mg devu vienu reizi dienā, un ir nepieciešama papildu ķermeņa masas samazināšana, devu var palielināt līdz 2,5 mg ar maksimālo devu 3 mg vienu reizi dienā (3. tabula).

3. tabula. Devas titrēšana pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma

Nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa un turpmāk	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
Ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 2 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama	2,5 mg vienu reizi dienā	0,25 ml vienu reizi dienā
Ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 2,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama	3 mg vienu reizi dienā	0,3 ml vienu reizi dienā

Bērni no 6 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam

Sākuma deva pediatriem pacientiem no 6 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam ir 0,5 mg vienu reizi dienā divas nedēļas. Ja zāles ir panesamas pēc 2 nedēļu lietošanas, devu var palielināt līdz 1 mg vienu reizi dienā. Ja devu palielināšana nav panesama, pediatriem pacienti drīkst turpināt lietot 0,5 mg devu vienu reizi dienā. Ja 1 mg deva ir panesama pēc 2 nedēļu lietošanas, devu drīkst palielināt līdz 2 mg vienu reizi dienā. Ja ķermeņa masa saglabājas virs 90. procentiles ar 2 mg devu vienu reizi dienā un ir nepieciešama papildu ķermeņa masas samazināšana, devu var palielināt līdz 2,5 mg vienu reizi dienā (4. tabula).

4. tabula. Devas titrēšana bērniem no 6 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam

Nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
3.-4. nedēļa	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
5. nedēļa un turpmāk	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
Ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 2 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama	2,5 mg vienu reizi dienā	0,25 ml vienu reizi dienā

Bērni no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam

Pediatriem pacientiem no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam jāievēro 5. tabulā noteiktās devas.

Sākuma deva pediatriem pacientiem no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam ir 0,5 mg vienu reizi dienā divas nedēļas. Ja 0,5 mg sākuma deva nav panesama, deva jāsamazina līdz 0,25 mg (0,025 ml) vienu reizi dienā. Ja deva 0,25 mg vienu reizi dienā ir panesama, jāturpina devas titrēšana.

5. tabula. Devas titrēšana bērniem no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam

Pacienta ķermeņa masa/ārstēšanas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
< 20 kg		
1. nedēļa un turpmāk	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā

Pacienta ķermeņa masa/ārstēšanas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
20-< 30 kg		
1.-2. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā reakcija ir nepietiekama un 0,5 mg deva ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
30-< 40 kg		
1.-2. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
3.-4. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
5. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā reakcija ir nepietiekama un 1 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1,5 mg vienu reizi dienā	0,15 ml vienu reizi dienā
≥ 40 kg		
1.-2. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
3.-4. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
5.-6. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1,5 mg vienu reizi dienā	0,15 ml vienu reizi dienā
7.-8. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
9. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā reakcija ir nepietiekama un 2 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	2,5 mg vienu reizi dienā	0,25 ml vienu reizi dienā

Ķermeņa masas zudumu un izsalkuma kontroli, kas saistīta ar setmelanotīdu, var saglabāt tik ilgi, kamēr ārstēšanu turpina bez pārtraukuma. Ja ārstēšana tiek pārtraukta vai ja netiek uzturēta atbilstība dozēšanas shēmai, POMC un LEPR deficīta izraisītas aptaukošanās un/vai izsalkuma simptomi atjaunosies.

Bardē Bīdla sindroms

Pieaugušie un bērni no 16 gadu vecuma

Pieaugušajiem un bērniem no 16 gadu vecuma jāveic devas titrēšana, kā norādīts 6. tabulā.

6. tabula. Devas titrēšana pieaugušajiem un bērniem no 16 gadu vecuma

Nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa un turpmāk (ja 2 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	3 mg vienu reizi dienā	0,3 ml vienu reizi dienā

Ja 2 mg sākuma deva nav panesama, deva jāsamazina līdz 1 mg (0,1 ml) vienu reizi dienā. Ja deva 1 mg vienu reizi dienā ir panesama, jāturpina devas titrēšana.

Pēc sākuma devas, ja turpmākā deva nav panesama, deva jāsamazina uz iepriekšējo devas līmeni. Ja šī samazinātā deva ir panesama, jāturpina devas titrēšana.

Bērni no 6 līdz mazāk nekā 16 gadu vecumam

Pediatriem pacientiem no 6 līdz mazāk nekā 16 gadu vecumam jāievēro 7. tabulā noteiktās devas.

7. tabula. Devas titrēšana bērniem no 6 līdz mazāk nekā 16 gadu vecumam

Nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1. nedēļa	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
2. nedēļa (ja 1 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa un turpmāk (ja 2 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	3 mg vienu reizi dienā	0,3 ml vienu reizi dienā

Ja 1 mg sākuma deva nav panesama, deva jāsamazina līdz 0,5 mg (0,05 ml) vienu reizi dienā. Ja 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir panesama, deva jāpalielina uz 1 mg vienu reizi dienā un jāturpina devas titrēšana.

Pēc sākuma devas, ja turpmākā deva nav panesama, deva jāsamazina uz iepriekšējo devas līmeni. Ja samazinātā deva ir panesama, jāturpina devas titrēšana.

Bērni no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam

Pediatriem pacientiem no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam jāievēro 8. tabulā noteiktās devas.

Sākuma deva pediatriem pacientiem no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam ir 0,5 mg vienu reizi dienā divas nedēļas. Ja 0,5 mg sākuma deva nav panesama, deva jāsamazina līdz 0,25 mg (0,025 ml) vienu reizi dienā. Ja deva 0,25 mg vienu reizi dienā ir panesama, jāturpina devas titrēšana.

8. tabula. Devas titrēšana bērniem no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam

Pacienta ķermeņa masa/ārstēšanas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
< 20 kg		
1. nedēļa un turpmāk	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
20- < 30 kg		
1.-2. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā reakcija ir nepietiekama un 0,5 mg deva ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
30- < 40 kg		
1.-2. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
3.-4. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
5. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā reakcija ir nepietiekama un 1 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1,5 mg vienu reizi dienā	0,15 ml vienu reizi dienā
≥ 40 kg		
1.-2. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
3.-4. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
5.-6. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1,5 mg vienu reizi dienā	0,15 ml vienu reizi dienā
7.-8. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
9. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā reakcija ir nepietiekama un 2 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	2,5 mg vienu reizi dienā	0,25 ml vienu reizi dienā

Ķermeņa masas zudumu un izsalkuma kontroli, kas saistīta ar setmelanotīdu, var saglabāt tik ilgi,

kamēr ārstēšanu turpina bez pārtraukuma. Ja terapija tiek pārtraukta vai atbilstība devu shēmai netiek saglabāta, BBS izraisītas aptaukošanās un/vai izsalkuma simptomi atjaunosies.

Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, shēma vienu reizi dienā jāatsāk ar devu, kas noteikta ar nākamo plānoto devu.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar POMC, PCSK1 vai LEPR deficītu, vai BBS un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar aHO un viegliem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar aHO un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) jāievēro devas titrēšanas shēma pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pieaugušie un bērni no 12 gadu vecuma (POMC, tostarp PCSK1, deficīts, LEPR deficīts vai aHO) vai no 16 gadu vecuma (BBS) ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Jāveic devas titrēšana, kā norādīts 9. tabulā. Devu titrēšanas laikā var gan palielināt, gan samazināt, pamatojoties uz individuālo panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu) un klīnisko atbildes reakciju. Ja nepieciešams, devu var samazināt līdz 0,25 mg.

9. tabula. Devas titrēšana pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma (POMC, tostarp PCSK1, deficīts, LEPR deficīts vai aHO) vai no 16 gadu vecuma (BBS) ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa un turpmāk (ja 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
Ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā
Ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 2 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama	2,5 mg vienu reizi dienā	0,25 ml vienu reizi dienā
Ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 2,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama	3 mg vienu reizi dienā	0,3 ml vienu reizi dienā

Bērni no 6 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam (POMC, tostarp PCSK1, deficīts, LEPR deficīts vai aHO) vai no 6 līdz mazāk nekā 16 gadu vecumam (BBS) ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Jāveic devas titrēšana, kā norādīts 10. tabulā. Devu titrēšanas laikā var gan palielināt, gan samazināt, pamatojoties uz individuālo panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu) un klīnisko atbildes reakciju. Ja nepieciešams, devu var samazināt līdz 0,25 mg.

10. tabula. Devas titrēšana bērniem no 6 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam (POMC, tostarp PCSK1, deficīts, LEPR deficīts vai aHO) vai no 6 līdz mazāk nekā 16 gadu vecumam (BBS) ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	0,25 mg vienu reizi dienā	0,025 ml vienu reizi dienā
3.-4. nedēļa (ja 0,25 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
5. nedēļa un turpmāk (ja 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā

dienā ir labi panesama)		
Ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama	2 mg vienu reizi dienā	0,2 ml vienu reizi dienā

Bērni līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Setmelanotīda lietošana pacientiem līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Devu titrēšanas laikā var gan palielināt, gan samazināt, pamatojoties uz individuālo panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu) un klīnisko atbildes reakciju (11. tabula), un pacientiem nepieciešama rūpīga novērošana. Ja sākuma deva 0,25 mg nav panesama, terapija ir jāpārtrauc.

11. tabula. Devas titrēšana bērniem līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacienta ķermeņa masa/ārstēšanas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
< 20 kg		
1. nedēļa un turpmāk	0,25 mg vienu reizi dienā	0,025 ml vienu reizi dienā
20-< 30 kg		
1.-2. nedēļa	0,25 mg vienu reizi dienā	0,025 ml vienu reizi dienā
3. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā reakcija ir nepietiekama un 0,25 mg deva ir labi panesama)	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
30-< 40 kg		
1.-2. nedēļa	0,25 mg vienu reizi dienā	0,025 ml vienu reizi dienā
3.-4. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,25 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
5. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā reakcija ir nepietiekama un 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
≥ 40 kg		
1.-2. nedēļa	0,25 mg vienu reizi dienā	0,025 ml vienu reizi dienā
3.-4. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,25 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	0,5 mg vienu reizi dienā	0,05 ml vienu reizi dienā
5.-6. nedēļa (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 0,5 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1 mg vienu reizi dienā	0,1 ml vienu reizi dienā
7. nedēļa un turpmāk (ja klīniskā atbildes reakcija nav pietiekama un 1 mg deva vienu reizi dienā ir labi panesama)	1,5 mg vienu reizi dienā	0,15 ml vienu reizi dienā

Setmelanotīds nav pētīts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā. Setmelanotīdu nedrīkst ievadīt pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Setmelanotīds nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Setmelanotīdu nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Pediātriskā populācija (mazāk nekā 2 gadu vecumā)

Setmelanotīda efektivitāte un drošums, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Lai gan nav novērotas acīmredzamas ar vecumu saistītas atšķirības, dati, kas iegūti gados vecākiem pacientiem, kuri ir vismaz 65 gadus veci, nav pietiekami, lai noteiktu, vai šie pacienti reaģē atšķirīgi no gados jaunākiem pacientiem. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka ir nepieciešami īpaši piesardzības pasākumi, ārstējot gados vecākus pacientus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Lietošanai zemādas injekcijas veidā.

Setmelanotīds jāinjicē vienu reizi dienā, dienas sākumā (lai maksimāli mazinātu izsalkumu nomoda laikā), neņemot vērā ēdienreizi laiku.

Setmelanotīds jāinjicē zem ādas vēderā, katru dienu mainot vēdera zonu.

Pirms terapijas uzsākšanas veselības aprūpes speciālistam pacienti jāapmāca par pareizu injekcijas veikšanas tehniku, lai samazinātu tādu ievadīšanas kļūdu risku kā adatas dūriena traumas un nepilnīga dozēšana. Pilnīgus lietošanas norādījumus ar ilustrācijām skatīt lietošanas instrukcijā.

Setmelanotīds jāievada, izmantojot 12. tabulā norādītos šļircu tilpumus un adatu izmērus.

12. tabula. Ievadīšanas šļirces un adatas izmērs, pēc setmelanotīda devas

Setmelanotīda deva	Šļirce	Adatas izmērs un garums
Devām: 0,25 mg (0,025 ml vai 2,5 vienības) vienu reizi dienā	0,3 ml šļirce ar 0,5 (puse) vienības iedaļām	29. līdz 31. izmērs 6 līdz 13 mm adata
Devām: no 0,5 mg līdz 3 mg (no 0,05 ml līdz 0,3 ml) vienu reizi dienā	1 ml šļirce ar 0,01 ml devas iedaļām	28. līdz 29. izmērs 6 līdz 13 mm adata

Norādījumus par rīkošanos ar IMCIVREE skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ādas uzraudzība

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ setmelanotīds var izraisīt vispārēju pastiprinātu ādas pigmentāciju un jau esošu dzimumzīmju tumšāku krāsu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Katru gadu jāveic pilna ķermeņa ādas pārbaudes, lai kontrolētu esošos un jaunus ādas pigmentāros bojājumus pirms ārstēšanas ar setmelanotīdu un tās laikā.

Sirdsdarbības un asinsspiediena kontrole

Katrā medicīniskajā apmeklējumā (vismaz reizi 6 mēnešos) pacientiem, kuri ārstēti ar setmelanotīdu, kā daļa no standarta klīniskās prakses jākontrolē sirdsdarbības ātrums un asinsspiediens.

Ilgstoša dzimumlocekļa erekcija

Klīniskajos pētījumos ar setmelanotīdu ziņots par spontānu dzimumlocekļa erekciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem dzimumlocekļa erekcija ilgst ilgāk par 4 stundām, jāiesaka meklēt neatliekamo medicīnisko palīdzību iespējamai priapisma ārstēšanai.

Depresija

Klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kuri ārstēti ar setmelanotīdu, ziņots par depresiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar depresiju terapijas laikā jānovēro katrā medicīniskajā apmeklējumā. Ja pacientiem rodas domas par pašnāvību vai pašnāvnieciska rakstura uzvedība, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Pacienti ar aHO un centrālo bezcukura diabētu

Pacientiem ar aHO var būt saistīti traucējumi, piemēram, centrālais bezcukura diabēts (*diabetes insipidus*, DI)/arginīna-vazopresīna (AVP) deficīts, kas nevēlami ietekmē šķidruma regulāciju un palielina hipernatriēmijas un šķidruma tilpuma deficīta risku. Pacientiem ar aHO un vienlaicīgu DI/AVP rūpīgi jākontrolē nātrija līmenis serumā, šķidruma līdzsvars un hidratācijas stāvoklis, īpaši situācijās, kad mainās ķermeņa masa vai pārtikas un šķidruma uzņemšana, kas var rasties kā atbildes reakcija uz setmelanotīda terapiju. Pacienti biežāk jākontrolē periodos, kad ir samazināta perorālā uzņemšana, ir blakusslimības vai tiek īpaši ierobežota kaloriju uzņemšana. Vienlaicīgi lietoto zāļu devas jāpielāgo pēc nepieciešamības.

Pacienti ar aHO un virsnieru mazspēju

Pacientiem ar aHO var būt hipotalāma-hipofīzes disfunkcija, tostarp sekundāra virsnieru mazspēja, ko izraisa adrenokortikotropā hormona sekrēcijas traucējumi.

Pirms setmelanotīda terapijas uzsākšanas pacientiem ar hipotalāma vai hipofīzes slimību anamnēzē jānovērtē virsnieru darbība. Pacienti ar zināmu virsnieru mazspēju pirms setmelanotīda terapijas uzsākšanas atbilstoši jāārstē ar glikokortikoīdu aizstājterapiju. Pacienti jāuzrauga, vai nerodas nepietiekamas virsnieru darbības klīniskie simptomi, tostarp nogurums, hipotensija, hipoglikēmija, slikta dūša un elektrolītu līdzsvara traucējumi.

Pacientiem, kuri saņem setmelanotīdu, jāuzrauga vienlaicīgi lietotās zāles, kuru iedarbību var ietekmēt ķermeņa masas, vielmaiņas ātruma, kortizola līmeņa vai barojuma izmaiņas. Šo zāļu devas jāpielāgo atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pediatriskā populācija

Ārstam, kurš parakstījis zāles, periodiski jānovērtē reakcija uz ārstēšanu ar setmelanotīdu. Augošiem bērniem jānovērtē ķermeņa masas zuduma ietekme uz augšanu un nobriešanu. Ārstam, kurš parakstījis zāles, jānovēro augšana (augums un ķermeņa masa), izmantojot vecumam un dzimumam atbilstošas augšanas līknes.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Benzilspirts

Šīs zāles satur 10 mg benzilspirta katrā ml. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Maziem bērniem (vecumā jaunākiem par 3 gadiem) benzilspirta uzkrāšanās dēļ ir lielāks risks. 2 gadus veci pacienti ir jāuzrauga, lai ārstēšanas laikā noteiktu metaboliskās acidozes pazīmes (tahikardija, ātra elpošana, apjukums).

Pacientes, kuras ir stāvoklī vai baro bērnu ar krūti, jāinformē par iespējamo palīgvielas benzilspirta radīto risku, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

Šīs zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem potenciālā palīgvielas benzilspirta radītā riska dēļ, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

In vitro pētījumi parādīja, ka setmelanotīdam ir zems farmakokinētiskās mijiedarbības potenciāls saistībā ar citohroma P450 (CYP) transportvielām un saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par setmelanotīda lietošanu grūtniecēm nav.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti. Tomēr, lietojot setmelanotīdu grūsnām trušu mātītēm, mātītes uztura patēriņš samazinājās, izraisot ietekmi uz embriju/augli (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā nedrīkst sākt lietot IMCIVREE grūtniecības laikā vai mēģinot ieņemt bērnu, jo ķermeņa masas zudums grūtniecības laikā var radīt kaitējumu auglim.

Ja paciente, kura lieto setmelanotīdu, ir sasniegusi stabilu ķermeņa masu un viņai iestājas grūtniecība, jāapsver iespēja turpināt ārstēšanu ar setmelanotīdu, jo neklīniskajos datos nav pierādījumu par teratogenitāti. Ja paciente, kura lieto setmelanotīdu un joprojām zaudē ķermeņa masu, paliek stāvoklī, setmelanotīda lietošana jāpārtrauc vai jāsamazina tā deva, vienlaikus kontrolējot ieteicamo ķermeņa masas pieaugumu grūtniecības laikā. Ārstējošajam ārstam grūtniecības laikā rūpīgi jānovēro setmelanotīdu lietojošās pacientes ķermeņa masa.

Grūtnieces jābrīdina par palīgvielas benzilspirta iespējamo risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai setmelanotīds izdalās mātes pienā. Neklīniskā pētījumā pierādīja, ka setmelanotīds izdalās zīdījošu žurku pienā. Zīdāmo mazuļu plazmā nekonstatēja kvantitatīvi nosakāmu setmelanotīda koncentrāciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu/atturēties no ārstēšanas ar IMCIVREE jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no ārstēšanas mātei.

Pacientes, kuras baro bērnu ar krūti, jābrīdina par palīgvielas benzilspirta iespējamo risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dati par setmelanotīda ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

IMCIVREE neietekmē vai tikai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus miegainības dēļ.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir hiperpigmentācijas traucējumi (66 %), reakcijas injekcijas vietā (45 %), slikta dūša (36 %) un galvassāpes (19 %).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumos apkopotās blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk pēc MedDRA orgānu sistēmu klasēm un biežuma, ievērojot biežuma iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

13. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums		
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Melanocītiska dzimumzīme		Displastiska dzimumzīme
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Eozinofīlija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Ēstgribas traucējumi, slāpes
Psihiskie traucējumi		Depresija, bezmiegs, seksuālā uzbudinājuma traucējumi, pastiprināta dzimumtieksme	Miega traucējumi, nakts murgi, pavājināta dzimumtieksme
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis	Miegainība, migrēna, parosmija, disgeizija
Acu bojājumi			Sklēras krāsas izmaiņas
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Žāvāšanās, rinoreja, klepus
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, vemšana	Caureja, sāpes vēderā, sausa mute, dispepsija, aizcietējums, gastroezofageālā refluksa slimība, flatulence	Vēdera uzpūšanās, diskomforts vēderā, siekalu hipersekrēcija, flatulence

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums		
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts gamma-glutamilttransferāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
Ādas un zemādas audu bojājumi	Hiperpigmentācijas traucējumi ^a	Nieze, izsitumi, sausa āda, ādas bojājumi, alopēcija	Eritēma, ādas strijas, hiperhidroze, iegūta lipodistrofija, nātrene, ādas lobīšanās, matu krāsas pārmaiņas, nagu krāsas maiņa, melnējošā akantoze (<i>acanthosis nigricans</i>)
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija, muguras sāpes, mialģija	Skeleta-muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātē, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Spontāna dzimumlocekļa erekcija ^b , pastiprināta erekcija ^b	Vulvovagināls diskomforts ^c	Sieviešu seksuālā uzbudinājuma traucējumi ^c , sāpes dzimumorgānos, diskomforta sajūta dzimumorgānos, dzimumorgānu traucējumi sievietēm ^c , dzimumorgānu hiperestēzija, dismenoreja ^c
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā ^a , nogurums	Astēnija, sāpes	Temperatūras nepanesamība, drebuļi

^a Grupēts termins (pilnu iekļauto terminu sarakstu skatīt sadaļā “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

^b Tikai vīriešu dzimuma pacientiem.

^c Tikai sieviešu dzimuma pacientēm.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Reakcijas injekcijas vietā radās 45 % pacientu, kurus ārstēja ar setmelanotīdu. Biežākās reakcijas injekcijas vietā bija injekcijas vietas eritēma (26 %), nieze injekcijas vietā (20 %), sacietējums injekcijas vietā (15 %) un sāpes injekcijas vietā (15 %). Šīs reakcijas parasti bija vieglas, īslaicīgas, tās neprogresēja, un to dēļ nebija jāpārtrauc ārstēšana. Reakcijas injekcijas vietā ietver ar injekcijas vietu saistītu eritēmu, niezi, tūsku, sāpes, sacietējumu, asinsizplūdumu, pietūkumu, asiņošanu, paaugstinātu

jūtību, hematomu, mezglu, krāsas izmaiņu, kairinājumu, siltuma sajūtu, hipertrofiju, veidojumu un nātreni.

Hiperpigmentācijas traucējumi

Tumšāku ādas krāsu novēroja 66 % pacientu, kurus ārstēja ar setmelanotīdu. Tā parasti izveidojās 2–3 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, turpinājās visu terapijas laiku un izzuda pēc terapijas pārtraukšanas. Šī tumšākas ādas krāsas veidošanās ir balstīta uz mehānismu, kas izriet no melanokortīna-1 (MC1) receptora stimulēšanas. Ar hiperpigmentāciju saistītie traucējumi ir ādas hiperpigmentācija, vasaras raibumi, lentigo, makula, melanoderma, pigmentācijas traucējumi, ādas hipopigmentācija, saules lentigo, “kafija ar pienu” (*café au lait*) plankumi, nagu pigmentācija, lūpu pigmentācija, mēles pigmentācija, smaganu hiperpigmentācija, smaganu krāsas pārmaiņas un mutes dobuma pigmentācija.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Par sliktu dūšu un vemšanu ziņoja attiecīgi 36 % un 17 % pacientu, kurus ārstēja ar setmelanotīdu. Slikta dūša un vemšana parasti radās ārstēšanas sākumā (pirmā mēneša laikā), tā bija viegla, un tās dēļ nebija jāpārtrauc ārstēšana. Šīs sekas bija pārejošas un neietekmēja ieteikto ikdienas injekciju ievērošanu.

Dzimumlocekļa erekcija

Par spontānu dzimumlocekļa erekciju un erekcijas pastiprināšanos ziņoja attiecīgi 14 % un 13 % vīriešu dzimuma pacientu, kurus ārstēja ar setmelanotīdu. Neviens no šiem pacientiem neziņoja par ilgstošu erekciju (ilgāku par 4 stundām), kad nepieciešama steidzama medicīniskā pārbaude (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šī iedarbība var būt saistīta ar melanokortīna-4 (MC4) receptoru neironu stimulāciju.

Pediatriskā populācija

Kopumā 291 pediatriskais pacients (n=15 vecumā no 2 līdz mazāk nekā 6 gadiem; n=98 vecumā no 6 līdz mazāk nekā 12 gadiem, n=178 vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem) ir bijis pakļauts setmelanotīda iedarbībai. Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums pieaugušajiem un pediatriskā populācijā bija līdzīgs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Setmelanotīda pārdozēšanas simptomi var būt slikta dūša un dzimumlocekļa erekcija. Pārdozēšanas gadījumā jāuzsāk attiecīga atbalstoša ārstēšana atbilstoši pacienta klīniskajām pazīmēm un simptomiem. Pārdozēšanas gadījumā asinsspiediens un sirdsdarbības ātrums regulāri jānovēro 48 stundu laikā vai tik ilgi, kamēr tas ir klīniski atbilstoši.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Līdzekļi pret aptaukošanos, izņemot diētiskos produktus, centrālas darbības līdzekļi pret aptaukošanos, ATĶ kods: A08AA12

Darbības mehānisms

Setmelanotīds ir selektīvs MC4 receptoru agonists. Galvas smadzeņu MC4 receptori ir iesaistīti izsalkuma, sāta sajūtas un enerģijas patēriņa regulēšanā. Tiek uzskatīts, ka MC4 receptoru ceļa slimības ir saistītas ar nepietiekamu MC4 receptoru aktivizāciju, setmelanotīds atjauno MC4 receptoru ceļa aktivitāti, lai mazinātu izsalkuma sajūtu un veicinātu ķermeņa masas zudumu, samazinot uzņemto kaloriju daudzumu un palielinot enerģijas patēriņu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ādas pigmentācija

Setmelanotīds ir selektīvs MC4 receptoru agonists, kuram piemīt vājāka iedarbība uz MC1 receptoriem. MC1 receptoru ekspresija ir konstatējama uz melanocītiem, un šo receptoru aktivizēšana izraisa melanīna uzkrāšanos un pastiprinātu ādas pigmentāciju neatkarīgi no ultravioletās gaismas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) tika konstatētas retāk. Turklāt bieži tika konstatētas antivielas pret alfa-melanocītus stimulējošo hormonu (alfa-MSH). Dati par pacientiem ar BBS, POMC, PCSK1 vai LEPR deficītu ir ierobežoti. Nav novēroti pierādījumi par šo antivielu ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iegūta hipotalāma ģenēzes aptaukošanās

1. pētījums (RM-493-040)

Setmelanotīda drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (līdz 70 nedēļām) pacientiem no 4 gadu vecuma, kuriem diagnosticēta aHO hipotalāma bojājuma vai darbības traucējumu dēļ (ķermeņa masas indekss [KMI] ≥ 30 kg/m² pieaugušajiem; ≥ 95 . procentīle bērniem).

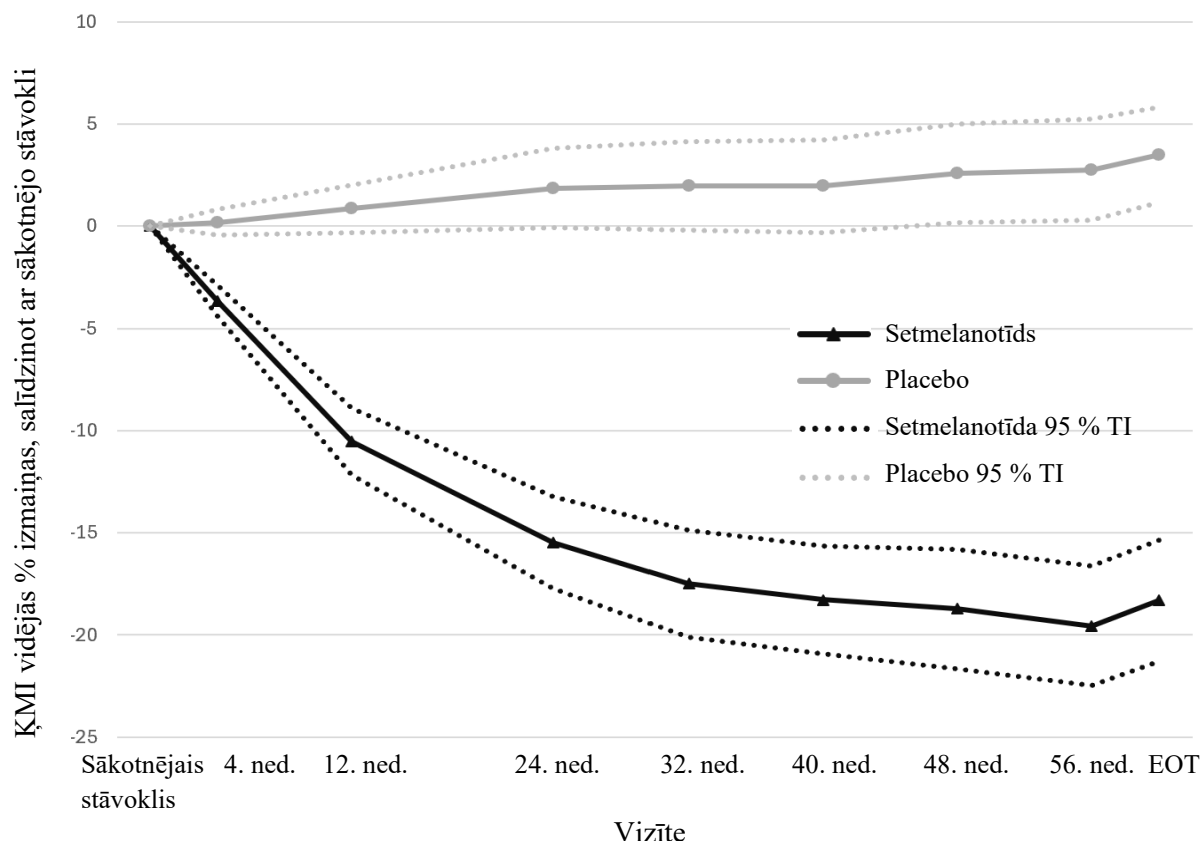
Efektivitātes analīzes tika veiktas 120 galvenās kohortas pacientiem ar aHO. Pēc 52 nedēļām tika ziņots par statistiski nozīmīgu un klīniski nozīmīgu KMI un KMI z rādītāja samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli setmelanotīda grupā, salīdzinot ar placebo (14. tabula un 1. attēls).

14. tabula. KMI samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli pēc 52 nedēļām (galvenā kohorta, mITT analīzes kopa)

Rādītājs	Statistika	Setmelanotīds N=81	Placebo N=39
KMI vidējās procentuālās izmaiņas			
Sākotnējais stāvoklis	Vidēji (SN)	35,73 (9,17)	36,78 (9,33)
Procentuālās izmaiņas (%)	Vidēji (SN)	-16,46 (14,03)	3,29 (6,82)
	95 % TI	(-19,56, -13,37)	(1,11, 5,47)
	ANCOVA LSM (SE)	-16,51 (1,401)	3,32 (1,984)
	LSM 95 % TI	(-19,26, -13,76)	(-0,57, 7,20)
	LSM starpība (SE)	-19,83 (2,411)	
	LSM starpības 95 % TI	-24,55, -15,10	
	p vērtība	< 0,0001	
Respondentu KMI samazinājuma analīze			
Pieaugušie pacienti ar KMI samazinājumu ≥ 5% vai pediatrikie pacienti ar KMI z rādītāja samazinājumu ≥ 0,2	Aprēķinātie %	82,73	20,90
	95 % TI	74,13, 91,33	8,01, 33,78
	Riska starpība (SE)	62,53 (7,393)	
	Riska starpības 95 % TI	48,04, 77,02	
	p vērtība	< 0,0001	
	Aprēķinātie %	79,53	10,41

Pacienti ar KMI samazinājumu $\geq 5\%$ no sākotnējā stāvokļa pēc 52 nedēļām	95 % TI Riska starpība (SE) Riska starpības 95 % TI p vērtība	70,60, 88,47 69,07 (6,695) 55,95, 82,19 < 0,0001	0,75, 20,07
Saīsinājumi: ANCOVA=kovariācijas analīze; TI=ticamības intervāls; LSM=vidējais rādītājs pēc mazāko kvadrātu metodes (<i>least squared mean</i>); SN=standartnovirze; mITT=modificēta ārstēšanai paredzēto pacientu kopa (<i>modified intention-to-treat</i>); SE=standartklūda (<i>standard error</i>).			

1. attēls. KMI vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa atbilstoši vizītei (galvenā kohorta, mITT analīzes kopa)



Lai novērtētu izsalkumu pacientiem vecumā no 12 gadiem, kuri paši varēja ziņot par izsalkumu, tika izmantota Ikdienu izsalkuma anketa (11 punktu skala: 0 = “nemaz nejūtu izsalkumu”, 10 = “visaugstākā izsalkuma sajūta”). Pēc 52 nedēļām setmelanotīds ievērojami samazināja nedēļas vislielākās/visaugstākās izsalkuma sajūtas vidējo rādītāju (LSM -2,73, salīdzinot ar -1,45; $p = 0,0086$) un dienas izsalkuma sajūtas vidējo rādītāju (LSM -2,85, salīdzinot ar -1,40; $p = 0,0016$), salīdzinot ar placebo. Kvalitatīvajās intervijās pacienti vecumā līdz 12 gadiem, kuri tika ārstēti ar setmelanotīdu, (vai viņu aprūpētāji) konsekventi ziņoja par samazinātu izsalkuma sajūtu.

Papildus setmelanotīda ietekmei uz ķermeņa masas samazināšanos un izsalkumu, ārstēšana ar setmelanotīdu uzlaboja arī dzīves kvalitātes rādītājus, nodrošināja kardiometabolo rādītāju, piemēram, asinsspiediena, lipīdu un glikēmijas rādītāju, vispārēju skaitlisku uzlabojumu, kā arī samazināja vidukļa apkārtmēru, salīdzinot ar placebo.

POMC, tostarp PCSK1, deficīts un LEPR deficīts

Setmelanotīda drošumu un efektivitāti POMC un LEPR deficīta ārstēšanā pierādīja divos identiska plānojuma viena gada atklātos pamatpētījumos, no kuriem katram bija dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts zāļu nelietošanas periods:

- 2. pētījumā (RM-493-012) piedalījās 6 gadus veci un vecāki pacienti ar ģenētiski apstiprinātu POMC (ieskaitot PCSK1) deficītu.

- 3. pētījumā (RM-493-015) piedalījās 6 gadus veci un vecāki pacienti ar ģenētiski apstiprinātu LEPR deficītu.

Abos pētījumos pieaugušiem pacientiem KMI bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Bērnu ķermeņa masa bija ≥ 95 . procentile, izmantojot augšanas diagrammas novērtējumu.

Devas titrēšana notika 2 līdz 12 nedēļu periodā, kam sekoja 10 nedēļu atklāts ārstēšanas periods. Pacienti, kuriem ķermeņa masas zudums atklātā ārstēšanas perioda beigās sasniedza vismaz 5 kg (vai vismaz 5 % ķermeņa masas zudumu, ja sākotnējā ķermeņa masa bija $< 100 \text{ kg}$), turpināja dalību dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā zāļu nelietošanas periodā, kas ilga 8 nedēļas (4 nedēļas terapija ar placebo un 4 nedēļas terapija ar setmelanotīdu). Pēc zāļu nelietošanas perioda pacienti atsāka aktīvo terapiju ar setmelanotīdu ar terapeitisko devu līdz 32 nedēļām. Divdesmit vienu pacientu (desmit 2. pētījumā un vienpadsmit 3. pētījumā) ārstēja vismaz vienu gadu un iekļāva efektivitātes analīzēs.

Papildu atbalstošus datus apkopoja pētnieku vadītajā pētījumā un pētījuma pagarinājumā.

2. pētījums (RM-493-012)

2. pētījumā 80 % pacientu ar POMC deficītu atbilda primārajam mērķa kritērijam, sasniedzot ķermeņa masas zudumu ≥ 10 % pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas ar setmelanotīdu, bet 50 % pacientu ar POMC deficītu 1. gada laikā salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni sasniedza iepriekš noteiktu klīniski nozīmīgu ≥ 25 % uzlabojumu attiecībā uz izsalkuma sajūtas rādītāju (15. tabula).

2. pētījumā ziņoja par statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu ķermeņa masas vidējo samazināšanos par 25,6 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pēc viena gada vērtēja izsalkuma sajūtas izmaiņas pacientiem vecumā no 12 gadiem, izmantojot pacienta un aprūpētāja ikdienas anketu, kas aizpildīta attiecībā uz vērtējumu “visvairāk izsalkuma pēdējo 24 stundu laikā”. 2. pētījumā ziņoja par statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu izsalkuma sajūtas vidējo procentuālo samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, to norādot kā pēdējo 24 stundu nedēļas vidējā rādītāja izmaiņas par 27,1 % (16. tabula).

Kad terapiju ar setmelanotīdu pārtrauca pacientiem, kuriem bija samazinājusies ķermeņa masa 10 nedēļu atklātā perioda laikā, šie pacienti pieņēma svarā (2. attēls) un vidējie izsalkuma sajūtas rādītāji palielinājās četrās placebo terapijas nedēļās.

15. tabula. To 2. pētījuma pacientu īpatsvars, kuriem 1. gadā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ķermeņa masas zudums bija vismaz 10 %, un to pacientu īpatsvars, kuri sasniedza vismaz 25 % ikdienas izsalkuma sajūtas uzlabojumu

Rādītājs	Statistika	
Pacienti, kuru ķermeņa masas zudums 1. gada laikā sasniedz vismaz 10 % (N=10)	n (%)	8 (80,0)
	90 % TI ¹	(49,31, 96,32)
	P vērtība ²	$< 0,0001$
Pacienti, kuriem izsalkuma sajūta 1. gadā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija samazinājusies vismaz par 25 % (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % TI ¹	(19,29, 80,71)
	P vērtība ¹	0,0004

Piezīme. Analīzes kopa ietver pacientus, kuri saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu devu un kuriem bija vismaz viens sākotnējais novērtējums.

1. No Klopera-Pīrsona (precīzās) metodes

2 Nulles hipotēzes pārbaude: proporcija = 5 %

16. tabula. Ķermeņa masas un izsalkuma sajūtas procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 1. gadā 2. pētījumā

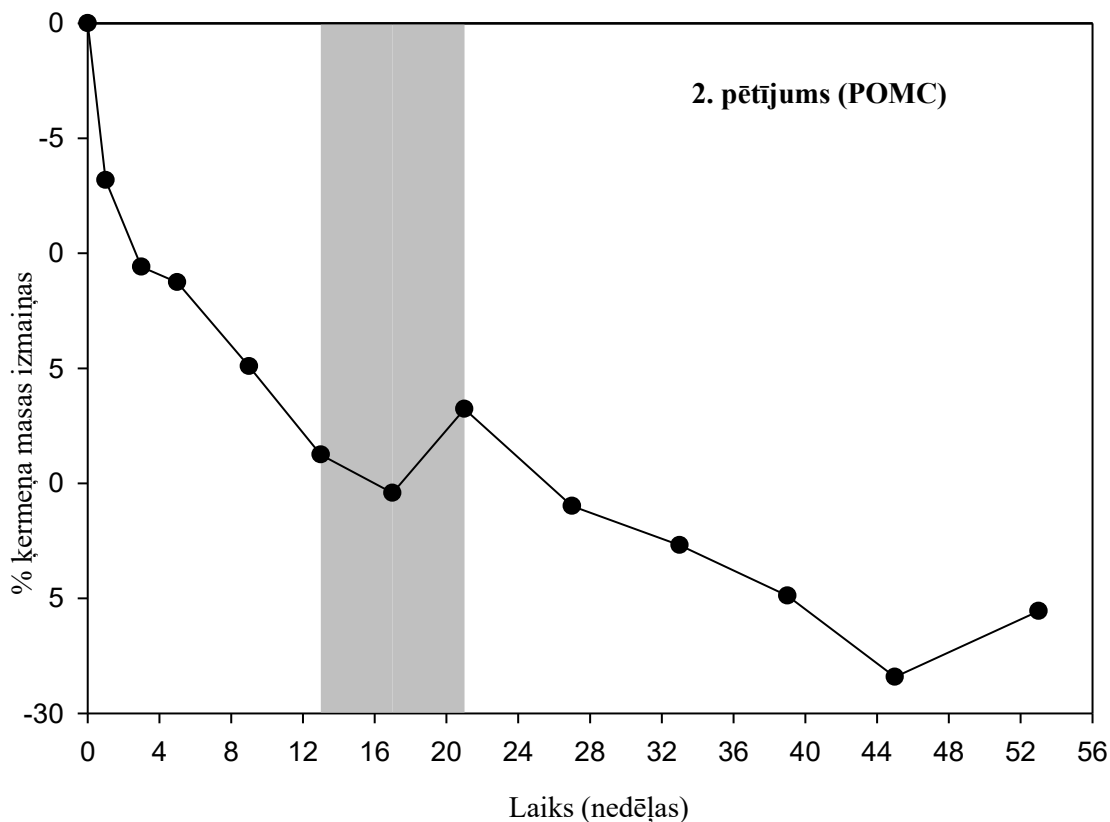
Rādītājs	Statistika	Ķermeņa masa (kg) (N=9)	Izsalkuma sajūtas rādītājs ¹ (N=7)
Sākotnējais stāvoklis	Vidēji (SN)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)

Rādītājs	Statistika	Ķermeņa masa (kg) (N=9)	Izsalkuma sajūtas rādītājs ¹ (N=7)
1. gads	Mediāna	114,7	8,0
	Min., maks.	55,9, 186,7	7, 9
	Vidēji (SN)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediāna	82,7	6,0
	Min., maks.	54,5, 121,8	3, 8
Procentuālās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo stāvokli 1. gada laikā (%)	Vidēji (SN)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediāna	-27,3	-14,29
	Min., maks.	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	LS vidējā vērtība	-25,39	-27,77
	90 % TI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	P vērtība	< 0,0001	0,0005

Piezīme. Šajā analīzē ir iekļauti pacienti, kuri saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu devu, kuriem bija vismaz viens sākotnējais novērtējums, kuriem 12 nedēļu atklātā ārstēšanas periodā bija ķermeņa masas zudums ≥ 5 kg (vai 5 % ķermeņa masas, ja sākotnēji ķermeņa masa ir < 100 kg) un kuri turpināja dalību dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā zāļu nelietošanas periodā.

¹ Izsalkuma sajūta svārstās no 0 līdz 10 Likerta tipa skalā; 0 = nemaz nejūtu izsalkumu un 10 = visaugstākā izsalkuma sajūta. Izsalkuma sajūtas rādītājs tika ierakstīts ikdienas dienasgrāmatā un tika aprēķināts vidēji, lai iegūtu nedēļas rezultātu analīzei.

2. attēls. Procentuālās ķermeņa masas izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, sadalījumā pēc apmeklējuma (2. pētījums [N=9])



3. pētījums (RM-493-015)

3. pētījumā 46 % pacientu ar LEPR deficītu atbilda primārajam mērķa kritērijam, sasniedzot ķermeņa

masas zudumu $\geq 10\%$ pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas ar setmelanofīdu, bet 73 % pacientu ar LEPR deficītu pēc viena gada salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sasniedza iepriekš noteiktu klīniski nozīmīgu izsalkuma sajūtas rādītāja uzlabojumu par $\geq 25\%$ (17. tabula).

3. pētījumā ziņoja par statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu ķermeņa masas vidējo samazināšanos par 12,5 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pēc viena gada vērtēja izsalkuma sajūtas izmaiņas pacientiem vecumā no 12 gadiem, izmantojot pacienta un aprūpētāja ikdienas anketu, kas aizpildīta attiecībā uz vērtējumu “visvairāk izsalkuma pēdējo 24 stundu laikā”. 3. pētījumā ziņoja par statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu izsalkuma sajūtas vidējo procentuālo samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, to norādot kā pēdējo 24 stundu nedēļas vidējā rādītāja izmaiņas par 43,7 % (18. tabula).

Kad terapiju ar setmelanofīdu pārtrauca pacientiem, kuriem bija samazinājusies ķermeņa masa 10 nedēļu atklātā perioda laikā, šie pacienti pieņēma svarā (3. attēls) un vidējie izsalkuma sajūtas rādītāji palielinājās četrās placebo terapijas nedēļās.

17. tabula. To 3. pētījuma pacientu īpatsvars, kuriem 1. gadā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ķermeņa masas zudums bija vismaz 10 %, un to pacientu īpatsvars, kuri sasniedza vismaz 25 % ikdienas izsalkuma sajūtas uzlabojumu

Rādītājs	Statistika	
Pacienti, kuru ķermeņa masas zudums 1. gadā laikā sasniedz vismaz 10 % (N=11)	n (%)	5 (45,5)
	90 % TI ¹	(19,96, 72,88)
	P vērtība ²	0,0002
Pacienti, kuriem izsalkuma sajūta 1. gadā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija samazinājusies vismaz par 25 % (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % TI ¹	(43,56, 92,12)
	P vērtība ¹	< 0,0001

Piezīme. Analīzes kopa ietver pacientus, kuri saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu devu un kuriem bija vismaz viens sākotnējais novērtējums.

1. No Klopera-Pīrsona (precīzās) metodes

2 Nulles hipotēzes pārbaude: proporcija = 5 %

18. tabula. Ķermeņa masas un izsalkuma sajūtas procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 1. gadā 3. pētījumā

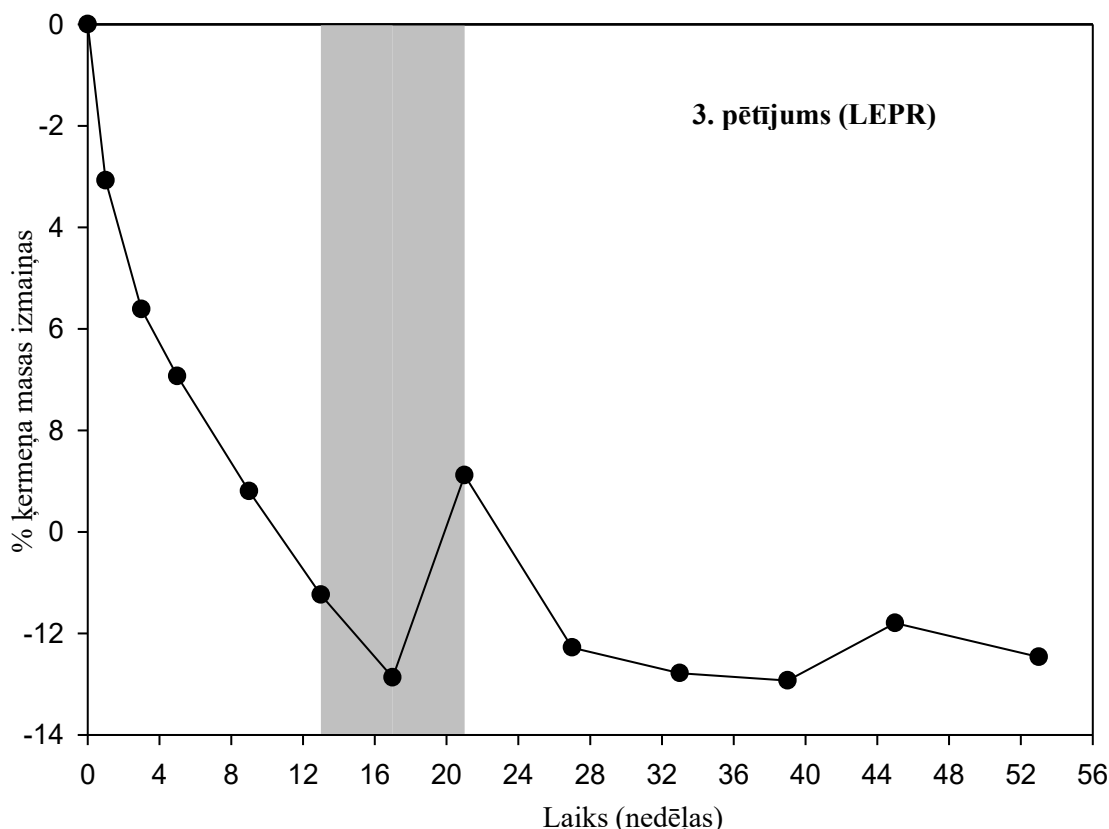
Rādītājs	Statistika	Ķermeņa masa (kg) (N=7)	Izsalkuma sajūtas rādītājs ¹ (N=7)
Sākotnējais stāvoklis	Vidēji (SN)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediāna	120,5	7,0
	Min., maks.	89,4, 170,4	6, 8
1. gads	Vidēji (SN)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediāna	104,1	3,0
	Min., maks.	81,7, 149,9	2, 8
Procentuālās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo stāvokli 1. gada laikā (%)	Vidēji (SN)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediāna	-15,3	-52,7
	Min., maks.	-23,3, 0,1	-67, 0
	LS vidējā vērtība	-12,47	-41,93
	90 % TI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	P vērtība	<0,0001	<0,0001

Piezīme. Šajā analīzē ir iekļauti pacienti, kuri saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu devu, kuriem bija vismaz viens sākotnējais novērtējums, kuriem 12 nedēļu atklātā ārstēšanas periodā bija ķermeņa masas zudums ≥ 5 kg (vai 5 % ķermeņa masas, ja sākotnēji ķermeņa masa ir < 100 kg) un kuri turpināja dalību dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā zāļu nelietošanas periodā.

Rādītājs	Statistika	Ķermeņa masa (kg) (N=7)	Izsalkuma sajūtas rādītājs ¹ (N=7)
----------	------------	----------------------------	---

¹ Izsalkuma sajūta svārstās no 0 līdz 10 Likerta tipa skalā; 0 = nemaz nejūtu izsalkumu un 10 = visaugstākā izsalkuma sajūta. Izsalkuma sajūtas rādītājs tika ierakstīts ikdienas dienasgrāmatā un tika aprēķināts vidēji, lai iegūtu nedēļas rezultātu analīzei.

3. attēls. Procentuālās ķermeņa masas izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, sadalījumā pēc apmeklējuma (3. pētījums [N=7])



Bardē-Bīdla sindroms

4. pētījums (RM-493-023)

Setmelanotīda drošums un efektivitāte, ārstējot 6 gadus vecus un vecākus pacientus ar aptaukošanos, ko izraisa BBS, tika novērtēta 1 gadu ilgā klīniskā pētījumā ar 14 nedēļu placebo kontrolētu periodu (4. pētījums [RM-493-023]). Pētījumā tika iekļauti pacienti vecumā no 6 gadiem ar aptaukošanos un BBS. Pieaugušiem pacientiem KMI bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Pediatriem pacientiem KMI bija ≥ 97 . procentile atbilstoši vecumam un dzimumam, izmantojot augšanas diagrammas novērtējumus.

Piemērotie pacienti uzsāka 14 nedēļu randomizētu, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu ārstēšanas periodu (1. periods), kam sekoja 38 nedēļu atklātas ārstēšanas periods (2. periods), kurā visi pacienti saņēma setmelanotīdu. Lai nodrošinātu maskētu zāļu lietošanu 2. perioda laikā, gan 1. perioda, gan 2. perioda pirmajās 2 nedēļās deva tika titrēta līdz fiksētai devai 3 mg. Trīsdesmit divi pacienti tika ārstēti vismaz 1 gadu un iekļauti efektivitātes analīzēs.

4. pētījumā 35,7 % pacientu ar BBS vecumā no ≥ 12 gadiem un 46,7 % pacientu ar BBS vecumā no ≥ 18 gadiem sasniedza primāro mērķa kritēriju, zaudējot ≥ 10 % ķermeņa masas pēc 1 gadu ilgā ārstēšanas ar setmelanotīdu (19. tabula). Setmelanotīda ietekme uz ķermeņa masu pacientiem ar kognitīviem traucējumiem atbilstoši pētnieka novērtējumam bija līdzīga tiem pacientiem, kuriem nebija kognitīvu traucējumu.

4. pētījumā ~52 nedēļu ilga ārstēšana ar setmelanofīdu izraisīja klīniski nozīmīgu KMI z rādītāju samazinājumu, kas tika konstatēts 100 % pacientu ar BBS mazāk nekā 12 gadu vecumā, un atbilstoši rezultāti tika konstatēti pacientiem vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pacientiem mazāk nekā 18 gadu vecumā vidējais KMI z rādītāja samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 0,75 un vidējais vecumam un dzimumam atbilstošās KMI 95. procentiles samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 17,3 %.

12 gadus veci un vecāki pacienti, kuri paši varēja ziņot par savu izsalkumu, ierakstīja dienasgrāmatā savu maksimālo ikdienas izsalkumu, ko pēc tam novērtēja ar Ikdienas izsalkuma anketas 2. punktu. Izsalkuma sajūta tika novērtēta 11 punktu skalā no 0 (“nemaz nejūtu izsalkumu”) līdz 10 (“visaugstākā izsalkuma sajūta”). 4. pētījumā tika ziņots par statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu 30,5 % vidējo procentuālo samazinājumu pēc 1 gada, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, vislielākās/viskritiskākās izsalkuma sajūtas rādītājā (20. tabula).

19. tabula. Ķermeņa masa (kg) – to visu pacientu, pacientu ar BBS ≥ 12 gadu vecumā un pacientu ar BBS ≥ 18 gadu vecumā, kuriem ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākumstāvokli 1. gada laikā samazinājās vismaz par 10 %, proporcija (4. pētījums (pilna analīzes kopa))

Rādītājs	Statistika ¹	Pacienti vecumā no ≥ 12 gadiem	Pacienti vecumā no ≥ 18 gadiem
Pacienti, kuru ķermeņa masa	N	28	15
1. gada laikā samazinājās	%	35,7	46,7
vismaz par 10 %	95 % TI ¹	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	P vērtība	0,0002	0,0003

¹ aprēķinātie %, 95 % ticamības intervāls un P vērtība ir aprēķināta, izmantojot Rubina likumu. P vērtība ir vienpusēja un salīdzināta ar alfa=0,025.

20. tabula. Ikdienas izsalkuma sajūtas rādītāji – izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 1. gada laikā visiem pacientiem un pacientiem ar BBS vecumā no ≥ 12 gadiem (4. pētījums [pilna analīzes kopa])

Laika punkts	Statistika	Pacienti vecumā no ≥ 12 gadiem
Sākotnējais stāvoklis	N	14
	Vidēji (SN)	6,99 (1,893)
	Mediāna	7,29
	Min., maks.	4,0, 10,0
52. nedēļa	N	14
	Vidēji (SN)	4,87 (2,499)
	Mediāna	4,43
	Min., maks.	2,0, 10,0
Izmaiņas 52. nedēļā	N	14
	Vidēji (SN)	-2,12 (2,051)
	Mediāna	-1,69
	Min., maks.	-6,7, 0,0
	95 % TI ¹	-3,31, -0,94
	P vērtība ¹	0,0010
% izmaiņas 52. nedēļā	N	14
	Vidēji (SN)	-30,45 (26,485)
	Mediāna	-25,00
	Min., maks.	-77,0, 0,0
	95 % TI ¹	-45,74, -15,16
	P vērtība ¹	0,0004

Laika punkts	Statistika	Pacienti vecumā no ≥ 12 gadiem
Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; maks.=maksimums; min.=minimums; SN=standarta novirze.		
¹ 95 % TI un P vērtība aprēķināta, izmantojot Rubina likumu; P vērtība ir vienaspusēja.		
Piezīme: sākotnējais stāvoklis ir pēdējais novērtējums pirms setmelanotīda lietošanas uzsākšanas abos pētījumos.		
Piezīme: Ikdienas izsalkuma anketu neaizpildīja pacienti, kuru vecums bija <12 gadi, vai pacienti ar kognitīviem traucējumiem atbilstoši pētnieka novērtējumam.		

Papildus setmelanotīda ietekmei uz ķermeņa masas samazināšanos konstatēja arī kardiometabolo rādītāju, piemēram, asinsspiediena, lipīdu, glikēmijas rādītāju un vidukļa apkārtmēra, vispārēju skaitlisku uzlabojumu.

Pediātriskā populācija

5. pētījums (RM-493-033)

Pacientiem no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam ar aptaukošanos POMC vai LEPR deficīta, vai BBS dēļ setmelanotīda ārstēšanas drošums un efektivitāte tika novērtēta 1 gada atklātā, nekontrolētā pētījumā (5. pētījums (RM-493-033)). Pētījumā iesaistīja 2 līdz mazāk nekā 6 gadus vecus pacientus, kuru KMI bija ≥ 97. procentilē attiecībā uz vecumu un dzimumu, izmantojot augšanas tabulas novērtējumu, ja sākotnējā ķermeņa masa bija vismaz 15 kg.

Atbilstīgie pacienti uzsāka dalību pētījumā un saņēma setmelanotīdu. 12 pacienti tika iesaistīti pētījumā un iekļauti efektivitātes analīzē. Ņemot vērā pētījuma plānu un mazo paraugkopas lielumu, efektivitātes konstatējumi ir rūpīgi jāizvērtē.

5. pētījumā 85,7 % pacientu ar POMC vai LEPR deficītu un 80,0 % pacientu ar BBS sasniedza primāro mērķa kritēriju, zaudējot ≥ 0,2 KMI z rādītāja pēc 1 gada ilgas setmelanotīda terapijas (21. tabula). Vidējās procentuālās KMI izmaiņas 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, bija -25,597 % pacientiem ar POMC vai LEPR deficītu un -9,719 % pacientiem ar BBS (22. tabula).

21. tabula. KMI z rādītājs —daļa no visiem pacientiem, pacientiem ar POMC vai LEPR deficītu un pacientiem ar BBS no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam, kuriem pēc 1 gada panākta KMI z vērtības samazināšanās vismaz par 0,2, salīdzinot ar sākotnējo vērtību (5. pētījums (drošuma populācija))

Rādītājs	Statistika ¹	Pacienti ar POMC vai LEPR deficītu (n=7)	Pacienti ar BBS (n=5)	Kopā (N=12)
Pacienti, kuriem pēc 1 gada panākta z vērtības samazināšanās vismaz par 0,2	N % 95 % TI ¹	6 85,7 (54,1, 100)	4 80,0 (28,4, 99,5)	10 83,3 (58,7, 99,8)

¹ Divpusējo 95 % TI aprēķināja, izmantojot Kļopera-Pīrsona metodi.

22. tabula. KMI procentuālās izmaiņas pēc 1 gada salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (5. pētījums (drošuma populācija))

		Pacienti ar POMC vai LEPR deficītu (n=7)	Pacienti ar BBS (n=5)	Kopā (N=12)
Rādītājs	Statistika	%	%	%
Sākotnējais stāvoklis	N	7	5	12
Vidējais (SN)		34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)

	Mediāna	32,196	22,986	28,670
	Min., maks.	25,99, 42,54	19,31, 29,04	19,31, 42,54
Faktiskās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo stāvokli pēc 1 gada	N	6	5	11
	Vidējais (SN)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Mediāna	-9,237	-2,191	-4,940
	Min., maks.	-11,16, -2,65	-4,94, 0,58	-11,16, 0,58
Procentuālās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo stāvokli pēc 1 gada (%)	N	6	5	11
	Vidējais (SN)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	95 % TI ¹	(-37,66, -13,54)	(-20,69, 1,26)	(-27,04, -9,72)
	Mediāna	-23,237	-8,978	-21,624
	Min., maks.	-39,28, -8,24	-21,62, 2,54	-39,28, 2,54
¹ Divpusējais 95 % TI aprēķināts, izmantojot Stjūdenta t-sadalījumu.				

5. pētījumā ~52 nedēļas ilga setmelanotīda terapija izraisīja $\bar{K}MI$ z vērtības klīniski nozīmīgu samazināšanos par -5,185 pacientiem ar POMC vai LEPR deficītu un par -1,331 pacientiem ar BBS. Vidējais $\bar{K}MI$ samazinājums procentos salīdzinājumā ar sākotnējo attiecībā uz vecumu un dzimumu 95. procentilē bija -47,595 % pacientiem ar POMC vai LEPR deficītu un -14,462 % pacientiem ar BBS.

Klīniskajos pētījumos 116 no pacientiem, kurus ārstēja ar setmelanotīdu, sākotnēji bija no 2 līdz mazāk nekā 18 gadiem veci (21 pacients ar POMC, PCSK1 vai LEPR deficītu, 33 pacienti ar BBS un 62 pacienti ar aHO). Kopumā efektivitātes un drošuma tendences šiem gados jaunākajiem pacientiem bija līdzīgas kā gados vecākiem pacientiem pētījumos, un šķietami tika pierādīta nozīmīga $\bar{K}MI$ samazināšanās pacientiem vecumā no 2 līdz mazāk nekā 6 gadiem ar POMC, PCSK1 vai LEPR deficītu vai BBS. Pacientiem, kuriem vēl nebija noslēdzies augšanas periods, pētījuma periodā bija novērojama tendence uz atbilstošu pubertātes progresiju un auguma garuma palielināšanās.

Eiropas Zāļu aģentūra atlika pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par setmelanotīdu vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ēstgribas un vispārēju uztura traucējumu ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vidējā līdzsvara stāvokļa setmelanotīda $C_{max, ss}$, AUC_{tau} un minimālā koncentrācija 3 mg devai, kas ievadīta zem ādas citādi veselīgiem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (N=6) vienu reizi dienā 12 nedēļas, bija attiecīgi 37,9 ng/ml, 495 h * ng/ml un 6,77 ng/ml. Setmelanotīda līdzsvara koncentrāciju plazmā sasniedza divu dienu laikā, katru dienu lietojot 1-3 mg setmelanotīda. Setmelanotīda uzkrāšanās sistēmiskajā cirkulācijā, lietojot to vienu reizi dienā 12 nedēļas, bija aptuveni 30 %. Pēc atkārtotu devu ievadīšanas zem ādas ierosinātajā devu diapazonā (1-3 mg) setmelanotīda AUC un C_{max} proporcionāli palielinājās.

Farmakokinētikas (FK) analīzes datu kopā tika iekļauti dati par 513 pētāmajām personām no 12 pētījumiem. Populācija ietvēra 330 pētāmās personas ar MC4 receptoru ceļa saistītām slimībām, 102 pētāmās personas ar aHO un 81 pētāmo personu, kurai nebija ne ar MC4 receptoru ceļa saistītas slimības, ne aHO. Par šīm pētāmajām personām bija izdarīti 8837 novērojumi, no kuriem 8501 paraugā bija nosakāma setmelanotīda koncentrācija. FK dati pamatā tika iegūti no 314 pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma, 5332 kvantitatīvi novērtējami novērojumi) un

122 pusaudžiem (no 12 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam, 2258 kvantitatīvi novērtējami novērojumi). Datu kopa ietvēra arī 64 bērnus no 6 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam un 13 bērnus no 2 līdz mazāk nekā 6 gadu vecumam (attiecīgi 778 un 133 kvantitatīvi novērtējami novērojumi).

Uzsūkšanās

Pēc zemādas injekcijas setmelanotīda līdzsvara koncentrācija plazmā paaugstinājās lēnām, sasniedzot maksimālo koncentrāciju ar $t_{\max}$ mediānu 8,0 stundas pēc devas ievadīšanas. Absolūtā biopieejamība pēc setmelanotīda ievadīšanas zem ādas cilvēkiem nav pētīta. Starpindivīdu mainīguma (CV %) novērtējums galīgajā populācijas FK modelī bija 28,6 % (CL/F).

Pieaugušajiem ar normālu nieru darbību simulācijas uzrādīja nedaudz lielāku iedarbību pacientiem ar aHO, salīdzinot ar pacientiem ar citām ar MC4 receptoru ceļu saistītām slimībām, lietojot vienādu devu. Tomēr šī iedarbības atšķirība galvenokārt bija saistīta ar ķermeņa masas atšķirībām; pacientiem ar vienādu ķermeņa masu setmelanotīda iedarbība kopumā bija vienāda neatkarīgi no slimības etioloģijas.

Izkliede

Nosakot pēc populācijas FK modeļa, vidējais šķietamais setmelanotīda izklijes tilpums pēc 3 mg setmelanotīda ievadīšanas zem ādas vienu reizi dienā bija 75,2 l. Setmelanotīds saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir 79,1 %.

In vitro eksperimenti liecina, ka setmelanotīds nav OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 vai OCT2 substrāts.

In vitro dati liecina, ka ir ļoti maz ticams, ka setmelanotīds būtu P-gp vai BCRP substrāts.

Biotransformācija

Šķiet, ka setmelanotīds netiek metabolizēts žurku, pērtiķu vai cilvēka aknu mikrosomās, hepatocītos vai nieru mikrosomās.

Eliminācija

Setmelanotīda efektīvais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija aptuveni 11 stundas. Nosakot pēc populācijas FK modeļa, kopējais šķietamais setmelanotīda klīrenss līdzsvara stāvoklī pēc 3 mg ievadīšanas zem ādas vienu reizi dienā bija 7,19 l/h.

Apmēram 39 % no ievadītās setmelanotīda devas izdalījās ar urīnu nemainītā veidā 24 stundu dozēšanas intervālā pēc 3 mg ievadīšanas zem ādas vienu reizi dienā.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc atkārtotu devu ievadīšanas zem ādas 0,5 mg līdz 7 mg devu diapazonā setmelanotīda AUC un $C_{\max}$ palielinājās aptuveni lineāri devai.

Īpašas populācijas

Pediatriskā populācija

Setmelanotīds tika novērtēts pediatriskiem pacientiem (no 2 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam). Populācijas FK analīžu simulācijas liecina par nedaudz lielāku iedarbību gados jaunākiem pacientiem (kuriem ir arī mazāka ķermeņa masa) un sniedz atbalstu devu shēmai pacientiem no 2 gadu vecuma.

Gados vecāki cilvēki

Pieejamie dati par nelielu gados vecāku pacientu kopu, kuri ir 65 gadus veci un vecāki, liecina, ka, palielinoties vecumam, nenovēro būtiskas izmaiņas setmelanotīda iedarbībā. Tomēr šie dati ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu konkrētus secinājumus.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem farmakokinētikas analīze uzrādīja attiecīgi par 12 %, 26 % un par 49 % zemāku setmelanotīda klīrensu (CL/F), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību.

POMC, tostarp PCSK1, deficīts, LEPR deficīts vai BBS

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (novērtētais glomerulārās filtrācijas ātrums (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) 60-89 ml/min/1,73 m²) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Devas pielāgošana ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Setmelanotīdu nedrīkst ievadīt pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Iegūta hipotalāma ģenēzes aptaukošanās

Pacientiem ar viegliem (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) vai smagiem (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem devu ieteicams pielāgot (skatīt 4.2. apakšpunktu). Setmelanotīdu nedrīkst ievadīt pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Setmelanotīds ir stabils cilvēka, žurku un pērtiķu hepatocītos. Tāpēc pētījums pacientiem ar aknu darbības traucējumiem netika veikts. Setmelanotīdu nedrīkst lietot pacienti ar aknu darbības traucējumiem.

Ķermeņa masa

Setmelanotīda CL/F mainījās atkarībā no ķermeņa masas atbilstoši fiksētām alometriskām attiecībām.

Dzimums

Klīniski nozīmīgas setmelanotīda farmakokinētikas atšķirības, kas būtu atkarīgas no dzimuma, netika novērotas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, kancerogenitātes potenciālu, fertilitāti, teratogenitāti un postnatālo attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Attīstības reproduktīvā pētījumā ar trušiem tika atklāts embriju un augļu resorbcijas un pēc-implantācijas augļu zuduma pieaugums grūsnām trušu mātītēm, ko ārstēja ar setmelanotīdu. Šīs sekas tika saistītas ar ārkārtēju māītes uztura patēriņa samazināšanos, kas saistīta ar setmelanotīda primāro farmakodinamisko aktivitāti. Līdzīgs uztura patēriņa samazinājums un ar to saistītā embrija un augļa zudums netika novērots attīstības reproduktīvā pētījumā ar žurkām. Nevienai sugai nenovēroja teratogēnu iedarbību.

No devas atkarīga setmelanotīda koncentrācija pienā tika novērota 2 stundas pēc zemādas injekcijas

veikšanas pirms un pēcdzemdību attīstības pētījumos ar žurkām pirms atšķiršanas. Lietojot jebkuru devu, zīdāmu mazuļu plazmā nekonstatēja kvantitatīvi nosakāmu setmelanotīda koncentrāciju.

Žurkām un minicūkām atšķirībā no primātiem novēroja mainīgu kardiovaskulāru iedarbību, piemēram, palielinātu sirdsdarbības ātrumu un paaugstinātu asinsspiedienu. Iemesls šīm sugu atšķirībām joprojām nav skaidrs. Žurkām setmelanotīda no devas atkarīgā ietekme uz sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu bija saistīta ar simpātiskās nervu sistēmas tonusa palielināšanos, un konstatēja, ka, atkārtoti lietojot zāles katru dienu, tā pakāpeniski samazinās.

Pēc hroniskas lietošanas pieaugušām žurkām un pērtiķiem horoidālā pinumā novēroja minimālu citoplazmas vakuolizāciju, kas saistīta ar palīgvielu mPEG-DSPE. Horoidālā pinuma vakuolizāciju nenovēroja juvenilām žurkām, ko ārstēja ar setmelanotīdu/mPEG-DSPE no pēcdzemdību 7. līdz 55. dienai ar 9,5 reizes lielāku devu nekā cilvēkam paredzētā mPEG-DSPE deva no 3 mg setmelanotīda, izsakot kā mg/m² dienā.

Pieejamie kancerogenitātes dati ar Tg.rasH2 pelēm liecina, ka setmelanotīds/mPEG-DSPE nerada kancerogēnu risku pacientiem ar setmelanotīda drošuma rezervi 17, pamatojoties uz AUC, un mPEG-DSPE devas rezervi 16, pamatojoties uz mg/m² dienā, lietojot klīnisko devu 3 mg dienā. Tā kā pieejamie neklīniskie un klīniskie dati par setmelanotīdu nerada bažas par kancerogenitāti, 2 gadus ilgs kancerogenitātes pētījums ar žurkām nav veikts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

N-(karbonilmetoksipolietilēnglikola 2000)-1,2-distearoilglicero-3-fosfoetanolamīna nātrijs sāls (mPEG-2000-DSPE)

Karmelozes nātrijs sāls

Mannīts

Fenols

Benzilspirts

Dinātrijs edetāts

Ūdens injekcijām

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pirmās atvēršanas reizes

28 dienas vai līdz derīguma termiņa beigām (atkarībā no tā, kurš datums ir agrāk).

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 28 dienas 2 °C līdz 30 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atvēršanas zāles drīkst uzglabāt ne ilgāk kā 28 dienas 2 °C līdz 30 °C temperatūrā. Par citiem uzglabāšanas laikiem un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtus flakonus drīkst glabāt istabas temperatūrā, nepārsniedzot 30 °C, līdz 30 dienām.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. klases 2R caurspīdīga stikla daudzdevu flakons ar brombutila aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Iepakojumi:

- Viens daudzdevu flakons;
- 10 daudzdevu flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

IMCIVREE jāizņem no ledusskapja apmēram 15 minūtes pirms lietošanas. Alternatīvi, pacienti var pirms zāļu ievadīšanas sasildīt produktu, 60 sekundes viegli parīpinot flakonu starp plaukstām.

Pirms katras injekcijas jāpārbauda IMCIVREE, un šķīdumu nedrīkst lietot, ja tas ir duļķains vai satur daļiņas.

Ja IMCIVREE ir pakļautas temperatūrai virs 30 °C augstākai, tās jāiznīcina un tās nedrīkst izmantot.

Lai novērstu piesārņojumu, katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu šļirci.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1564/0001

EU/1/21/1564/0002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 16. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMCIVREE 10 mg/ml šķīdums injekcijām
setmelanotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 10 mg setmelanotīda 1 ml šķīduma injekcijām.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mPEG-2000-DSPE, karmelozes nātrija sāls, mannīts, fenols, benzilspirts, dinātrija edetāts, ūdens injekcijām, sālsskābe, nātrija hidroksīds.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Viens daudzdevu flakons (1 ml).
10 daudzdevu flakoni (1 ml).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanai zemādas injekcijas veidā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērts flakons
Uzglabāt ledusskapī.

Pēc atvēršanas
Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Izmest pēc 28 dienām.
Atvēršanas datums:

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

LOT

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

IMCIVREE

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

IMCIVREE 10 mg/ml injekcijām
setmelanotidum
subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

LOT

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Daudzdevu flakons (1 ml).

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

IMCIVREE 10 mg/ml šķīdums injekcijām setmelanotidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IMCIVREE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms IMCIVREE lietošanas
3. Kā lietot IMCIVREE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IMCIVREE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IMCIVREE un kādam nolūkam tās lieto

IMCIVREE satur aktīvo vielu setmelanotīdu. To lieto aptaukošanās ārstēšanai un izsalkuma sajūtas kontrolei pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma ar iegūtu ar hipotalāmu saistītu aptaukošanos (*acquired hypothalamic obesity*, aHO), kas rodas galvas smadzeņu apgabala, ko sauc par hipotalāmu, bojājuma vai darbības traucējumu rezultātā.

IMCIVREE lieto arī pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, lai ārstētu aptaukošanos, ko izraisa noteiktas ģenētiskas slimības, kas ietekmē to, kā galvas smadzenes kontrolē izsalkuma sajūtu.

Ģenētiskās slimības, kuru ārstēšanai lieto šīs zāles:

- POMC (proopiomelanokortīna) deficīts;
- PCSK1 (1. tipa proproteīna konvertāzes subtilizīna/keksīna) deficīts;
- LEPR (leptīna receptoru) deficīts;
- Bardē Bīdla sindroms (BBS).

Cilvēkiem ar šīm slimībām trūkst noteiktu dabisko vielu, kas iesaistītas ēstgribas kontrolē, vai arī šīs vielas nedarbojas pilnvērtīgi. Tas palielina izsalkuma sajūtas līmeni un izraisa aptaukošanos. Zāles palīdz atjaunot ēstgribas kontroli un mazina slimības simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms IMCIVREE lietošanas

Nelietojiet IMCIVREE šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret setmelanotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms terapijas uzsākšanas ar šīm zālēm un terapijas laikā ārstam jāpārbauda, vai Jums uz ādas nav zīmju vai tumšu laukumu. Kamēr lietojat šīs zāles, uz ādas var parādīties vairāk zīmju vai tumšu plankumu. Pārbaude pirms terapijas sākšanas palīdzēs atklāt visas jaunās zīmes, kas parādās pēc šo zāļu lietošanas.

Vīriešiem, lietojot šīs zāles, ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) rodas spontāna dzimumlocekļa erekcija. Ja erekcija ilgst vairāk nekā 4 stundas, steidzami apmeklējiet ārstu. Ilgstoša erekcija (priapisms), ja to neārstē, var nākotnē mazināt spēju sasniegt erekciju.

Bērni

Nelietojiet šīs zāles bērniem līdz 4 gadu vecumam ar aHO.

Nelietojiet šīs zāles bērniem līdz 2 gadu vecumam ar POMC, PCSK1 vai LEPR deficītu vai BBS.

Nav informācijas par lietošanu bērniem līdz šo vecumu sasniegšanai.

Citas zāles un IMCIVREE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā vai mēģinot ieņemt bērnu, jo zāles nav pētītas grūtniecēm. Ķermeņa masas zudums grūtniecības laikā var kaitēt mazulim.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šo zāļu lietošanas ieguvumus un risku šajā laika posmā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai tikai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus miegainības dēļ.

IMCIVREE satur benzilspirtu

Šīs zāles satur 10 mg benzilspirta katrā 1 ml, kas atbilst 1 mg uz katru mg devas.

Ir konstatēta benzilspirta saistība ar būtiskām blakusparādībām maziem bērniem (jaunākiem par 3 gadiem). Ir lielāka iespēja, ka benzilspirts varētu uzkrāties viņu organismā (to sauc par “metabolisko acidozi”), izraisot “elsošanas sindromu”. 2 gadus veci bērni ārstam būtu jāuzrauga, lai konstatētu šādas uzkrāšanās iespējamās pazīmes (tai skaitā paātrinātu sirdsdarbību, paātrinātu elpošanu vai apjukumu).

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai ja Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, jo benzilspirts var uzkrāties organismā un izraisīt blakusparādības (sauktas par “metabolisko acidozi”).

IMCIVREE satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot IMCIVREE

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Šīs zāles ievada zemādas injekcijas veidā vienu reizi dienā, dienas sākumā. Šīs zāles ir paredzētas ilgstošai lietošanai.

Ārsts ieteiks pareizo injicējamo devu.

Ieteicamā dienas deva, pamatojoties uz Jūsu vecumu, ķermeņa masu un terapijas nedēļu, ir norādīta

tālāk esošajās tabulās. Atkarībā no slimības, kuras ārstēšanai Jūs lietojat šīs zāles, ir dažādas devu tabulas. Pārliedzieties, ka esat pārbaudījis pareizo tabulu, lai uzzinātu Jums ieteicamo devu.

Ārsts Jūs zāļu lietošanas laikā regulāri uzraudzīs, lai pārliedzītos, vai nav jāmaina deva. Pēc sākuma devas ievadīšanas ārsts ieteiks, vai devu vajadzētu palielināt līdz nākamajam līmenim, pamatojoties uz ārstēšanas iedarbību un jebkādam iespējamām blakusparādībām. Dažos gadījumos ārsts var ieteikt samazināt devu. Ja neesat pārliedzīti, vai lietojat pareizu devu, konsultējieties ar ārstu.

Sīkāk norādījumi par to, kā injicēt IMCIVREE devu, ir sniegti pēc devu tabulām.

Iegūta ar hipotalāmu saistīta aptaukošanās (aHO)

Ieteicamās devas ir šādas:

Pieaugušie un bērni no 6 gadu vecuma		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
2. nedēļa	1 mg	0,1 ml
3. nedēļa	2 mg	0,2 ml
4. nedēļa un turpmāk	3 mg	0,3 ml
Bērni vecumā no 4 līdz mazāk nekā 6 gadiem		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
<i>Pacienta ķermeņa masa ir mazāka nekā 20 kg</i>		
1. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
2. nedēļa	1 mg	0,1 ml
3. nedēļa un turpmāk	1,5 mg	0,15 ml
<i>Pacienta ķermeņa masa ir diapazonā no 20 kg līdz mazāk nekā 25 kg</i>		
1. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
2. nedēļa	1 mg	0,1 ml
3. nedēļa	1,5 mg	0,15 ml
4. nedēļa un turpmāk	2 mg	0,2 ml
<i>Pacienta ķermeņa masa ir diapazonā no 25 kg līdz mazāk nekā 30 kg</i>		
1. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
2. nedēļa	1 mg	0,1 ml
3. nedēļa	1,5 mg	0,15 ml
4. nedēļa	2 mg	0,2 ml
5. nedēļa un turpmāk	2,5 mg	0,25 ml
<i>Pacienta ķermeņa masa ir 30 kg vai lielāka</i>		
1. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
2. nedēļa	1 mg	0,1 ml
3. nedēļa	2 mg	0,2 ml
4. nedēļa un turpmāk	3 mg	0,3 ml

Proopiomelanokortīna (POMC), 1. tipa proproteīna konvertāzes subtilizīna/keksīna (PCSK1) deficīts un leptīna receptoru (LEPR) deficīts.

Ieteicamās devas ir šādas:

Pieaugušie un bērni no 12 gadu vecuma

Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	1 mg	0,1 ml
3. nedēļa un turpmāk	2 mg	0,2 ml
Citas iespējamās devas, kā norādījis ārsts	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml
Bērni vecumā no 6 līdz mazāk nekā 12 gadiem		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
3.-4. nedēļa	1 mg	0,1 ml
5. nedēļa un turpmāk	2 mg	0,2 ml
Citas iespējamās devas, kā norādījis ārsts	2,5 mg	0,25 ml
Bērni vecumā no 2 līdz mazāk nekā 6 gadiem		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
<i>Pacienta ķermeņa masa ir mazāk nekā 20 kg</i>		
1. nedēļa un turpmāk	0,5 mg	0,05 ml
<i>Pacienta ķermeņa masa ir diapazonā no 20 kg līdz mazāk nekā 30 kg</i>		
1.-2. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
3. nedēļa un turpmāk	1 mg	0,1 ml
<i>Pacienta ķermeņa masa ir diapazonā no 30 kg līdz mazāk nekā 40 kg</i>		
1.-2. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
3.-4. nedēļa	1 mg	0,1 ml
5. nedēļa un turpmāk	1,5 mg	0,15 ml
<i>Pacienta ķermeņa masa ir 40 kg vai lielāka</i>		
1.-2. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
3.-4. nedēļa	1 mg	0,1 ml
5.-6. nedēļa	1,5 mg	0,15 ml
7.-8. nedēļa	2 mg	0,2 ml
9. nedēļa un turpmāk	2,5 mg	0,25 ml

Bardē-Bīdla sindroms (BBS)

Ieteicamās devas ir šādas:

Pieaugušie un bērni no 16 gadu vecuma		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	2 mg	0,2 ml
3. nedēļa un turpmāk	3 mg	0,3 ml
Bērni vecumā no 6 līdz mazāk nekā 16 gadiem		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1. nedēļa	1 mg	0,1 ml
2. nedēļa	2 mg	0,2 ml
3. nedēļa un turpmāk	3 mg	0,3 ml
Bērni vecumā no 2 līdz mazāk nekā 6 gadiem		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
<i>Pacienta ķermeņa masa ir mazāk nekā 20 kg</i>		

1. nedēļa un turpmāk	0,5 mg	0,05 ml
Pacienta ķermeņa masa ir diapazonā no 20 kg līdz mazāk nekā 30 kg		
1.-2. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
3. nedēļa un turpmāk	1 mg	0,1 ml
Pacienta ķermeņa masa ir diapazonā no 30 kg līdz mazāk nekā 40 kg		
1.-2. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
3.-4. nedēļa	1 mg	0,1 ml
5. nedēļa un turpmāk	1,5 mg	0,15 ml
Pacienta ķermeņa masa ir 40 kg vai lielāka		
1.-2. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
3.-4. nedēļa	1 mg	0,1 ml
5.-6. nedēļa	1,5 mg	0,15 ml
7.-8. nedēļa	2 mg	0,2 ml
9. nedēļa un turpmāk	2,5 mg	0,25 ml

Pacienti ar nieru slimību

Pacientiem ar POMC, PCSK1 vai LEPR deficītu vai BBS un vieglu vai vidēji smagu nieru slimību ieteicamā deva nav jāmaina.

Pacientiem ar aHO un vieglu nieru slimību ieteicamā deva nav jāmaina. Pacientiem ar aHO un vidēji smagu nieru slimību jālieto devas, kas ieteicamas pacientiem ar smagu nieru slimību.

Pacientiem ar smagu nieru slimību ieteicamās devas ir šādas:

Pieaugušie un bērni no 12 gadu vecuma (POMC, PCSK1 vai LEPR deficīts vai aHO) vai 16 gadu vecuma (BBS)		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
3. nedēļa un turpmāk	1 mg	0,1 ml
Citas iespējamās devas, kā norādījis ārsts	2 mg	0,2 ml
	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml
Bērni vecumā no 6 līdz mazāk nekā 12 gadiem (POMC, PCSK1 vai LEPR deficīts vai aHO) vai no 6 līdz mazāk nekā 16 gadiem (BBS)		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
1.-2. nedēļa	0,25 mg	0,025 ml
3.-4. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
5. nedēļa un turpmāk	1 mg	0,1 ml
Citas iespējamās devas, kā norādījis ārsts	2 mg	0,2 ml
Bērni vecumā līdz mazāk nekā 6 gadiem		
Terapijas nedēļa	Dienas deva	Injicējamais tilpums
Pacienta ķermeņa masa ir mazāka nekā 20 kg		
1. nedēļa un turpmāk	0,25 mg	0,025 ml
Pacienta ķermeņa masa ir diapazonā no 20 kg līdz mazāk nekā 30 kg		
1.-2. nedēļa	0,25 mg	0,025 ml
3. nedēļa un turpmāk	0,5 mg	0,05 ml

Pacienta ķermeņa masa ir diapazonā no 30 kg līdz mazāk nekā 40 kg		
1.-2. nedēļa	0,25 mg	0,025 ml
3.-4. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
5. nedēļa un turpmāk	1 mg	0,1 ml
Pacienta ķermeņa masa ir 40 kg vai lielāka		
1.-2. nedēļa	0,25 mg	0,025 ml
3.-4. nedēļa	0,5 mg	0,05 ml
5.-6. nedēļa	1 mg	0,1 ml
7. nedēļa un turpmāk	1,5 mg	0,15 ml

Kā injicēt IMCIVREE

Šīs zāles injicē zem ādas rajonā ap nabu. Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa parādīs, kā to izdarīt. Kad jutīsieties droši injicēt zāles sev vai savam bērnam, Jūs varēsiet to darīt mājās apstākļos.

Šīs zāles jāinjicē dienas sākumā. Šīs zāles var lietot, neņemot vērā Jūsu ēdienreizi laiku.

Pirms šo zāļu injicēšanas lūdzam rūpīgi izlasīt šīs instrukcijas.

1. solis. Sagatavojieties injekcijas veikšanai

- Paņemiet nepieciešamos priekšmetus un novietojiet tos uz tīras, līdzenas virsmas.

Jums būs nepieciešamas šādas lietas, ko piegādā atsevišķi:

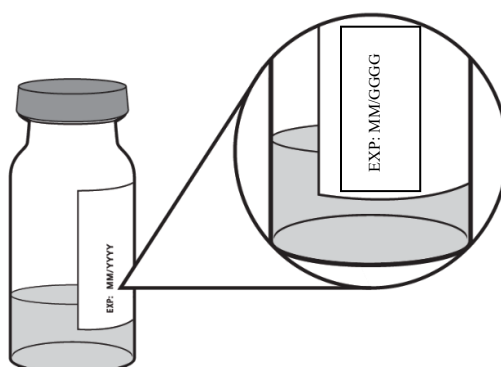


Nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.

- Atveriet divas spirta salvetes un marles spilventiņu.

2. solis. Pārbaudiet flakonu

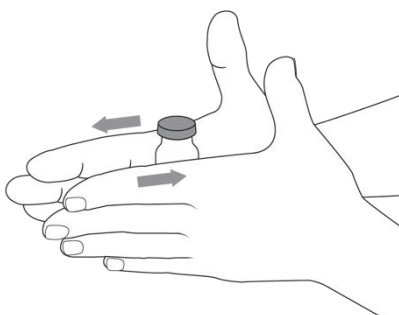
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz flakona etiķetes, tas ir norādīts pēc "EXP": MM/GGGG.



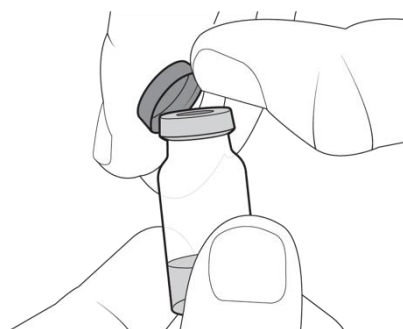
- Šķidrumam jābūt caurspīdīgam vai viegli dzeltenam.
- Nelietojiet šādos gadījumos:
 - derīguma termiņš ir beidzies;
 - šķidrums ir duļķains;
 - flakonā peld daļiņas;
 - jaunā flakona plastmasas vāciņš ir salauzts vai tā nav;
 - flakons ir uzglabāts temperatūrā, kas pārsniedz 30 °C.

3. solis. Sagatavojiet flakonu

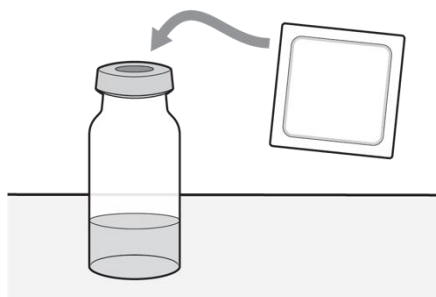
- Pirms lietošanas ļaujiet flakonam uzsilt līdz istabas temperatūrai. 15 minūtes pirms injekcijas izņemiet flakonu no ledusskapja vai 60 sekundes viegli ripiniet flakonu starp plaukstām.
- Flakona sildīšanai nelietojiet siltu ūdeni, mikroviļņu krāsni vai citas ierīces.
- Nekratiet flakonu.



- Ja izmantojat jaunu flakonu, noņemiet plastmasas vāciņu un izmetiet to sadzīves atkritumos.



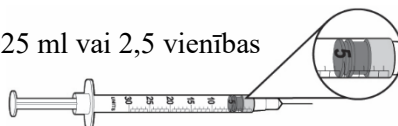
- Notīriet pelēkā flakona aizbāžņa augšpusi ar spirta salveti. Izmetiet izlietoto spirta salveti sadzīves atkritumos.
- Nenoņemiet flakona aizbāzni



4. solis. Sagatavojiet šļirci

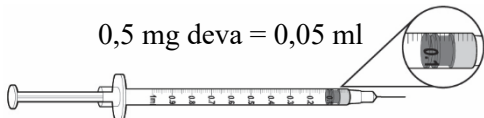
- 0,25 mg devām (0,025 ml vai 2,5 vienības) izmantojiet 0,3 ml šļirci ar 0,5 (puse) vienības iedaļām un no 6 līdz 13 mm garu 29. līdz 31. izmēra adatu, kas piemērota injicēšanai zem ādas.

0,25 mg deva = 0,025 ml vai 2,5 vienības

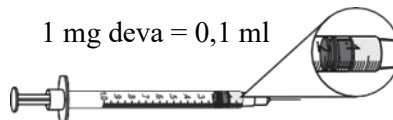


- devām no 0,5 mg līdz 3 mg (no 0,05 ml līdz 0,3 ml) izmantojiet 1 ml šļirci ar 0,01 ml devas iedaļām un no 6 līdz 13 mm garu 28. līdz 29. izmēra adatu, kas piemērota injicēšanai zem ādas.

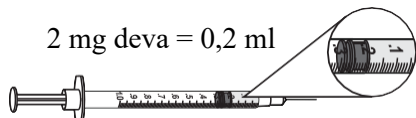
0,5 mg deva = 0,05 ml



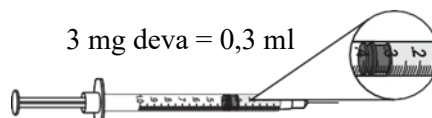
1 mg deva = 0,1 ml



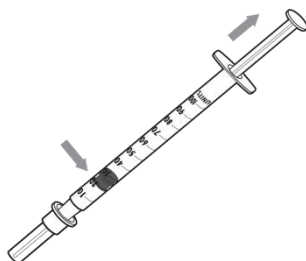
2 mg deva = 0,2 ml



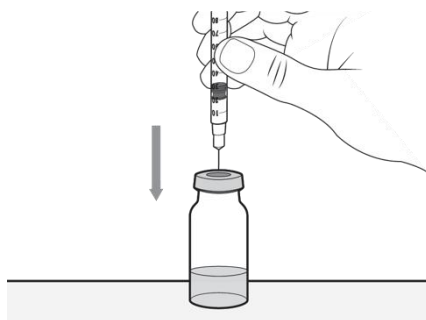
3 mg deva = 0,3 ml



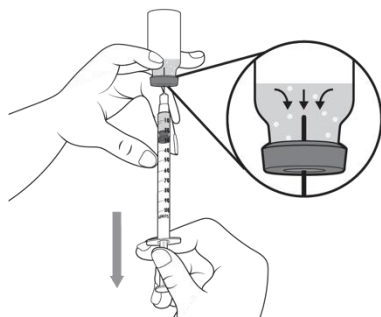
- Turiet adatas aizsargvāciņu uz augšu un atvelciet virzuli, lai šļirce piepildītos ar gaisu daudzumā, kas vienāds ar izmantojamo zāļu daudzumu.



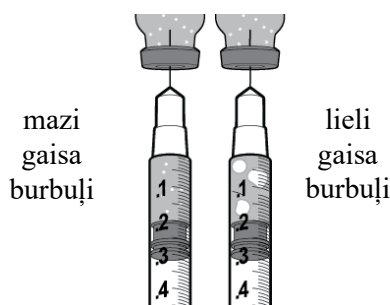
- Noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Pavelciet vāciņu taisni prom no ķermeņa.
- Novietojiet flakonu vertikāli uz līdzenas virsmas. Turiet šļirci un novietojiet to tieši virs flakona. Ievietojiet adatu taisni uz leju pelēkā flakona aizbāžņa centrā.



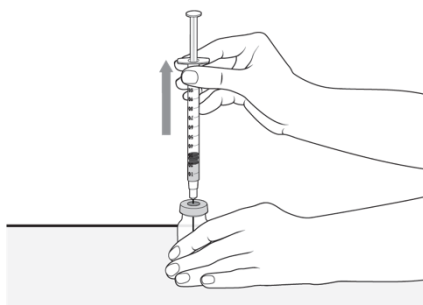
- Nospiediet virzuli uz leju, lai injicētu gaisu no šļirces flakonā.
- Nenoņemot adatu, uzmanīgi apgrieziet flakonu otrādi.
- Pārlicinieties, ka adatas gals pilnībā atrodas zāļu šķīdumā, nevis gaisā virs šķidruma.



- Lēnām atvelciet virzuli, lai piepildītu šļirci ar devai nepieciešamo zāļu daudzumu. Mērot devu, lasiet mērvienības, sākot no gala, kas ir vistuvāk melnajam gumijas aizbāžnim.
- Turiet adatu flakonā un pārbaudiet, vai šļircē nav lielu gaisa burbuļu.



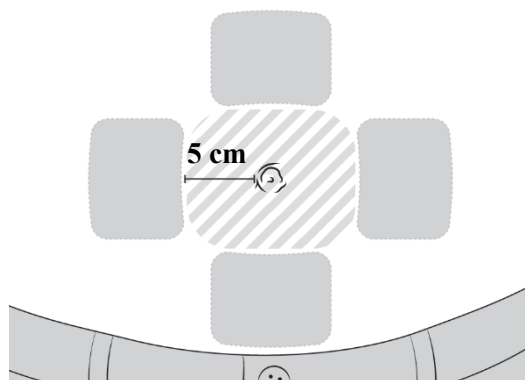
- Ja redzat gaisa burbuļus, tie būs jāizvada no šļircēs. Lai tos izvadītu:
 - Viegli ar pirkstu piesitiet šļircēs malai, lai gaisa burbulis virzītos uz šļircēs augšpusi.
 - Iztukšojiet šļirci atpakaļ flakonā.
 - Veiciet iepriekš minētās darbības, lai atkal piepildītu šļirci. Šoreiz pavelciet virzuli lēnāk un pārliedzinieties, ka adatas gals vienmēr ir pilnībā ievietots flakonā esošajā šķidrumā, lai samazinātu gaisa burbuļu veidošanās iespējamību.
- Kad šļircē nav lielu gaisa burbuļu, flakonu novietojiet vertikāli uz cietas virsmas.
- Turiet flakonu ar vienu roku un šļircēs korpusu starp otras rokas pirkstu galiem. Velciet adatu taisni uz augšu un ārā no flakona.



- Novietojiet šļirci uz cietas virsmas, pārliedzinieties, ka adata nepieskaras virsmai. Nelieciet adatai atpakaļ vāciņu.

5. solis. Izvēlieties injicēšanas vietu

- Izvēlieties injekcijas vietu rajonā ap nabu.
 - Katru dienu mainiet injekcijas vietu.
 - Pārliedzinieties, ka injekcijas vieta atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas.
 - Neinjicējiet vietā, kas ir sarkana, pietūkusi vai kairināta.



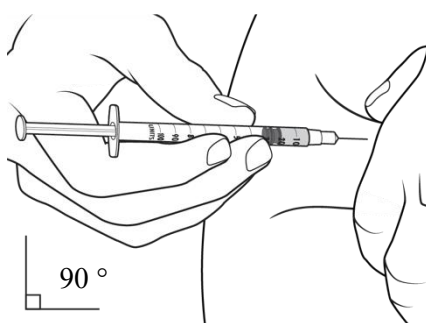
- Notīriet izvēlēto injekcijas vietu ar otro spirta salveti, izmantojot apļveida kustības.
- Ļaujiet ādai nožūt apmēram 10 sekundes.
- Nepieskarieties notīrītajai vietai, nevēdiniet to un nepūtiet uz tās gaisu.

6. solis. IMCIVREE injicēšana

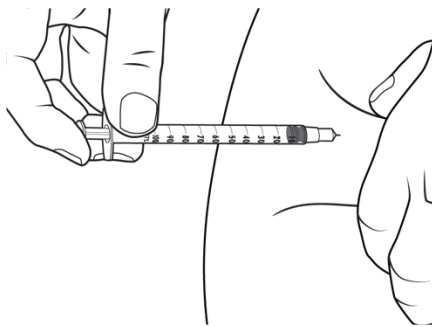
- Novietojiet šļirci starp īkšķi un tās rokas rādītājpirkstu, ar kuru rakstāt.
- Ar otru roku viegli satveriet apmēram 5 cm ādas starp īkšķi un rādītājpirkstu. Pārliecinieties, ka turat ādas kroku, līdz injekcija ir pabeigta.



- Turiet šļirces vidusdaļu 90° leņķī pret ādu un iespiediet adatu tieši injekcijas vietā, pārliecinoties, ka adata ir pilnībā ievadīta.
- Ievietojot adatu, neturiet un nepiespiediet virzuli.



- Turot šļirces korpusu starp īkšķi un vidējo pirkstu, izmantojiet rādītājpirkstu, lai lēnām virzītu virzuli un injicētu zāles.



- Pēc šo zāļu injicēšanas skaitiet līdz pieci, lai pārliecinātos, ka viss zāļu tilpums ir pilnībā izvadīts no šļirces.
- Atlaidiet saspiesto ādu un izvelciet adatu.
- Izmantojiet marles spilventiņu, lai viegli izdarītu spiedienu injekcijas vietā, pēc tam izmetiet marles spilventiņu sadzīves atkritumos.
- Ievietojiet izmantoto šļirci asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē. Neizmetiet sadzīves atkritumos.
- Ja flakonā joprojām ir palikušas zāles, ievietojiet flakonu atpakaļ kastītē un uzglabāiet ledusskapī vai drošā vietā temperatūrā, kas zemāka par 30 °C, līdz pienācis nākamās devas laiks.

Ja esat lietojis IMCIVREE vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis vairāk šo zāļu nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot IMCIVREE

Ja esat aizmirsis injicēt zāles, izlaidiet devu un injicējiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja pārtraucat lietot IMCIVREE

Šīs zāles ir paredzētas ilgtermiņa lietošanai. Ja pārtraucat lietot šīs zāles, izsalkums var atjaunoties un ķermeņa masas zudums var apstāties. Rūpīgi ievērojiet dozēšanas shēmu, kā norādījis ārsts vai farmaceits.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Dzimumzīme uz ādas
- Galvassāpes
- Slikta dūša (nelabums)
- Vemšana
- Tumši plankumi uz ādas
- Spontāna dzimumlocekļa erekcija
- Pastiprināta dzimumlocekļa erekcija
- Sāpes, asinsizplūdums vai iekaisums (apsārtums un/vai pietūkums) injekcijas vietā
- Nogurums

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Pārmērīgs eozinofilo leikocītu, balto asins šūnu veida, daudzums
- Depresīva sajūta
- Miega traucējumi
- Dzimumtieksmes traucējumi

- Pastiprināta seksuāla vēlme
- Reiboņa sajūta
- Caureja
- Sāpes vēderā
- Sausa mute
- Gremošanas traucējumi
- Aizcietējuma sajūta
- Grēmas
- Meteorisms
- Asins analīzes, kas liecina par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni
- Sausa, sarkana vai niezoša āda
- Izsitumi
- Ādas bojājumi
- Matu izkrišana
- Locītavu sāpes
- Sāpes mugurā
- Muskuļu sāpes
- Sieviešu dzimumorgānu diskomforts
- Vājuma sajūta
- Sāpes

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Neregulāras formas dzimumzīme uz ādas
- Ēstgribas traucējumi
- Slāpju sajūta
- Miega traucējumi
- Nakts murgi
- Pazemināta dzimumtieksme
- Miegainība
- Migrēnas galvassāpes
- Smaržas sajūtas zudums vai izmaiņas
- Garšas sajūtas traucējumi
- Acu baltās daļas krāsas izmaiņas
- Vertigo
- Karstuma viļņi
- Žāvāšanās
- Tekošs deguns
- Klepus
- Vēdera uzpūšanās
- Diskomforta sajūta vēderā
- Pastiprināta siekalu izdalīšanās
- Ādas apsārtums
- Līnijas vai svītras uz ādas
- Pastiprināta svīšana
- Patoloģiska taukumu izplatība
- Niezoši izsitumi
- Ādas lobīšanās
- Matu krāsas izmaiņas
- Nagu krāsas izmaiņas
- Ādas plankumi, kas ir tumšāki un biezāki nekā parasti
- Sāpes muskuļos vai kaulos
- Muskuļu krampji
- Sāpes rokās vai kājās
- Asins analīzes, kas liecina par paaugstinātu muskuļu enzīmu līmeni
- Nespēja sasniegt vai saglabāt seksuālo uzbudinājumu sievietēm
- Dzimumorgānu sāpes, diskomforts vai jutīgums
- Menstruāciju sāpes

- Jūtīgums pret karstumu vai aukstumu (karstuma vai aukstuma sajūta)
- Drebuļi

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IMCIVREE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīs zāles jāuzglabā ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā līdz derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona. Alternatīvi šīs zāles var uzglabāt istabas temperatūrā, ne augstākā par 30 °C, līdz 30 dienām vai līdz derīguma termiņa beigām atkarībā no tā, kurš no tiem ir ātrāk. Uzglabājiet visus flakonus (arī tos, kurus esat atvēris) oriģinālā kastītē, lai pasargātu tos no gaismas. Izmetiet flakonu 28. dienā pēc pirmās lietošanas reizes.

Nesasaldejiet šīs zāles.

Ja šīs zāles ir pakļautas temperatūrai virs 30 °C, nelietojiet tās un iznīciniet saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt peldošas daļiņas vai duļķainību.

Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu šļirci.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IMCIVREE satur

- Aktīvā viela ir setmelanofīds. Katrs daudzdevu flakons satur 10 mg setmelanofīda 1 ml šķīduma.

Citas sastāvdaļas ir:

- Benzilspirts (skatīt 2. punktu “IMCIVREE satur benzilspirtu”)
- N-(karbonilmetoksipolietilēnglikola 2000)-1,2-distearoilglicero-3-fosfoetanolamīna nātrija sāls (mPEG-2000-DSPE)
- Karmelozes nātrija sāls (skatīt 2. punktu “IMCIVREE satur nātriju”)
- Mannīts
- Fenols
- Dinātrija edetāts (skatīt 2. punktu “IMCIVREE satur nātriju”)
- Ūdens injekcijām
- Sālsskābe (pH pielāgošanai)
- Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

IMCIVREE ārējais izskats un iepakojums

IMCIVREE ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaišas krāsas šķīdums.

Šīs zāles tiek piegādātas caurspīdīga stikla flakonos ar aizbāzni un vāciņu pa 1 ml šķīduma injekcijām.

IMCIVREE ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 vai 10 daudzdevu flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29

1043NX Amsterdam

Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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