

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IMCIVREE 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 ml ta' soluzzjoni fiha 10 mg ta' setmelanotide.

Kull kunjett fih 10 mg setmelanotide f' 1 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

Eċċipjent(i) b'effett maġhruf

1 ml ta' soluzzjoni fih 10 mg alkoħol benziliku.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangi, mingħajr kulur sa kemxejn safra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

IMCIVREE huwa indikat għat-trattament tal-obezità u l-kontroll ta' ġuħ assoċjat ma' sindrome ta' Bardet-Biedl (BBS, *Bardet-Biedl syndrome*) ġenetikament ikkonfermat, loss-of-function biallelic pro-opiomelanocortin (POMC), li jinkludi PCSK1, defiċjenza, jew defiċjenza ta' biallelic leptin receptor (LEPR) fl-adulti u fit-tfal ta' 6 snin jew aktar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

IMCIVREE għandu jingħata b'ricetta u jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-obezità b'etjoloġija ġenetika sottostanti.

Pożoloġija

Defiċjenza ta' POMC, inkluż PCSK1, u defiċjenza ta' LEPR

Popolazzjoni adulta u tfal ta' aktar minn 12-il sena

Għall-adulti u t-tfal ta' bejn 12 sa 17-il sena, id-doża tal-bidu hija injezzjoni taħt il-ġilda ta' 1 mg darba kuljum għal ġimagħtejn. Wara ġimagħtejn, jekk setmelanotide jiġi ttollerat sew (ara sezzjoni 4.4), id-doża tista' tiżdied għal injezzjoni taħt il-ġilda ta' 2 mg darba kuljum (Tabella 1). Jekk iż-żieda fid-doża ma tkunx ittollerata, il-pazjenti jistgħu jżommu l-għoti tad-doża ta' 1 mg darba kuljum.

Jekk ikun mixtieq tnaqqis addizzjonali fil-piż f'pazjenti adulti, id-doża tista' tiżdied għal injezzjoni taht il-gilda ta' 2.5 mg darba kuljum. Jekk id-doża ta' 2.5 mg darba kuljum tkun ittollerata sew, id-doża tista' tiżdied għal 3 mg darba kuljum (Tabella 1).

F'pazjenti li għandhom bejn 12 u 17-il sena, jekk il-piż jibqa' oghla mid-90 perċentil b'injezzjoni taht il-gilda ta' 2 mg darba kuljum u huwa mixtieq tnaqqis addizzjonali fil-piż, id-doża tista' tiżdied għal 2.5 mg b'doża massima ta' 3 mg darba kuljum (Tabella 1).

Tabella 1 Titrazzjoni tad-doża fl-adulti u l-pazjenti pedjatriċi ikbar minn 12-il sena jew aktar

Ġimgħa	Doża ta' kuljum	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħa 1-2	1 mg darba kuljum	0.1 ml darba kuljum
Ġimgħa 3 u 'l quddiem	2 mg darba kuljum	0.2 ml darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed u d-doża ta' 2 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	2.5 mg darba kuljum	0.25 ml darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed u d-doża ta' 2.5 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	3 mg darba kuljum	0.3 ml darba kuljum

Popolazzjoni pedjatrika (tfa' f'età ta' 6 snin sa <12-il sena)

Għall-pazjenti ta' bejn is-6 sa <12-il sena, id-doża tal-bidu hija injezzjoni taht il-gilda ta' 0.5 mg darba kuljum għal ġimgħatejn. Jekk tiġi ttollerata wara ġimgħatejn, id-doża tista' tiżdied għal 1 mg darba kuljum. Jekk iż-żieda fid-doża ma tkunx ittollerata, il-pazjenti pedjatriċi jistgħu jzommu l-għoti tad-doża ta' 0.5 mg darba kuljum. Jekk id-doża ta' 1 mg tiġi ttollerata wara ġimgħatejn, id-doża tista' tiżdied għal 2 mg darba kuljum. Jekk il-piż jibqa' oghla mid-90 perċentil bl-injezzjoni taht il-gilda ta' 2 mg darba kuljum u jkun mixtieq tnaqqis addizzjonali fil-piż, id-doża tista' tiżdied għal 2.5 mg darba kuljum (Tabella 2).

Tabella 2 Titrazzjoni tad-doża għal pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 6 sa <12-il sena

Ġimgħa	Doża ta' kuljum	Volum li għandu jiġi injettat
<i>Pazjenti minn 6 sa <12-il sena</i>		
Ġimgħa 1-2	0.5 mg darba kuljum	0.05 ml darba kuljum
Ġimgħa 3-5	1 mg darba kuljum	0.1 ml darba kuljum
Ġimgħa 6 u 'l quddiem	2 mg darba kuljum	0.2 ml darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed u d-doża ta' 2 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	2.5 mg darba kuljum	0.25 ml darba kuljum

It-tabib li jippreskrivi l-medicina għandu perjodikament jivvaluta r-rispons għat-terapija b'setmelanotide. Fit-tfal li qegħdin jikbru, l-impatt tat-telf tal-piż fuq it-tkabbir u l-maturazzjoni għandu jiġi evalwat (ara sezzjoni 4.4).

It-telf ta' piż u l-kontroll ta' ġuħ assoċjat ma' setmelanotide jistgħu jinżammu sakemm it-terapija titkompla mingħajr waqfien. Jekk it-trattament jitwaqqaf, jew jekk ma tinżammx konformità mal-iskeda ta' dożagġ, is-sintomi ta' nuqqas ta' POMC u LEPR se jergħu jitfaċċaw.

Sindrome ta' Bardet-Biedl

Popolazzjoni adulta u tfal ta' aktar minn 16-il sena

Għal adulti u tfal ta' 16-il sena sa 17-il sena, għandha tiġi segwita t-titrazzjoni tad-doża f' Tabella 3.

Tabella 3 Titrazzjoni tad-doża għal adulti u pazjenti pedjatriċi ta' 16-il sena jew aktar

Ġimgħa	Doża ta' kuljum	Volum li għandu jiġi injettat
--------	-----------------	-------------------------------

Ġimgħat 1-2	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum
Ġimgħa 3 u 'l quddiem (jekk doża ta' 2 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	3 mg darba kuljum	0.3 mL darba kuljum

Jekk id-doża tal-bidu ta' 2 mg ma tiġix ittollerata, naqqas għal 1 mg (0.1 mL) darba kuljum. Jekk id-doża ta' 1 mg darba kuljum tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Wara d-doża tal-bidu, jekk id-doża sussegwenti ma tiġix ittollerata, naqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk id-doża mnaqqsa tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika (tfal f'età ta' 6 snin sa <16-il sena)

Għal pazjenti b'età minn 6 snin sa <16-il sena, għandha tiġi segwita t-titrazzjoni tad-doża f'Tabella 4.

Tabella 4 Titrazzjoni tad-doża għal pazjenti pedjatriki mill-età ta' 6 sa <16-il sena

Ġimgħa	Doża ta' kuljum	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħa 1	1 mg darba kuljum	0.1 mL darba kuljum
Ġimgħa 2 (jekk doża ta' 1 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum
Ġimgħa 3 u 'l quddiem (jekk doża ta' 2 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	3 mg darba kuljum	0.3 mL darba kuljum

Jekk id-doża tal-bidu ta' 1 mg ma tiġix ittollerata, naqqas għal 0.5 mg (0.05 mL) darba kuljum. Jekk id-doża ta' 0.5 mg darba kuljum tiġi ttollerata, żid id-doża għal 1 mg darba kuljum u kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Wara d-doża tal-bidu, jekk id-doża sussegwenti ma tiġix ittollerata, naqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk id-doża mnaqqsa tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

It-tabib li jippreskrivi l-medicina għandu perjodikament jivvaluta r-rispons għat-terapija b'setmelanotide. Fit-tfal li qegħdin jikbru, l-impatt tat-telf tal-piż fuq it- tkabbir u l-maturazzjoni għandu jiġi evalwat (ara sezzjoni 4.4).

It-telf ta' piż u l-kontroll ta' għu assoċjat ma' setmelanotide jistgħu jinżammu sakemm it-terapija titkompla mingħajr waqfien. Jekk it-trattament jitwaqqaf, jew jekk ma tinżammx konformità mal-iskeda ta' dożagg, is-sintomi ta' obezità u/jew għu f'BBS se jergħu jitfaċċaw.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, l-iskeda ta' darba kuljum għandha titkompla bid-doża preskritta skont id-doża skedata li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Defiċjenza ta' POMC, inkluż PCSK1, u defiċjenza ta' LEPR

Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2), l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju.

Għal adulti u tfal ta' 12-il sena sa 17-il sena b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2), għandha tiġi segwita t-titrazzjoni tad-doża f'Tabella 5.

Tabella 5 Titrazzjoni tad-doża għal adulti u pazjenti pedjatriki ta' 12-il sena jew aktar b'indeboliment tal-kliewi sever

Ġimgha	Doża ta' kuljum	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimghat 1-2	0.5 mg darba kuljum	0.05 ml darba kuljum
Ġimgha 3 u 'l quddiem (jekk doża ta' 0.5 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	1 mg darba kuljum	0.1 ml darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed, u d-doża ta' 1 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	2 mg darba kuljum	0.2 ml darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed, u d-doża ta' 2 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	2.5 mg darba kuljum	0.25 ml darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed u d-doża ta' 2.5 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	3 mg darba kuljum	0.3 ml darba kuljum

Jekk id-doża tal-bidu ta' 0.5 mg ma tiġix ittollerata, naqqas għal 0.25 mg (0.025 ml) darba kuljum. Jekk id-doża ta' 0.25 mg darba kuljum tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Wara d-doża tal-bidu, jekk id-doża sussegwenti ma tiġix ittollerata, naqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk id-doża mnaqqsa tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Għal pazjenti b'età minn 6 snin sa <12-il sena b'indeboliment tal-kliewi sever, għandha tiġi segwita t-titrazzjoni tad-doża f'Tabella 6.

Tabella 6 Titrazzjoni tad-doża għal pazjenti pedjatriċi ta' 6 snin sa <12-il sena b'indeboliment tal-kliewi sever

Ġimgha	Doża ta' kuljum	Volum li jrid jingħata
Ġimghat 1-2	0.25 mg darba kuljum	0.025 ml darba kuljum
Ġimgha 3-5 (jekk doża ta' 0.25 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	0.5 mg darba kuljum	0.05 ml darba kuljum
Ġimgha 6 u 'l quddiem (jekk doża ta' 0.5 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	1 mg darba kuljum	0.1 ml darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed u d-doża ta' 1 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	2 mg darba kuljum	0.2 ml darba kuljum

Jekk id-doża tal-bidu ta' 0.25 mg ma tiġix ittollerata, it-trattament għandu jitwaqqaf.

Wara d-doża tal-bidu, jekk id-doża sussegwenti ma tiġix ittollerata, naqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk id-doża mnaqqsa tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Setmelanotide ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju. Setmelanotide ma għandux jingħata f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Sindrome ta' Bardet-Biedl

Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2), l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju.

Għal adulti u tfal ta' 16-il sena sa 17-il sena b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2), għandha tiġi segwita t-titrazzjoni tad-doża f'Tabella 7.

Tabella 7 Titrazzjoni tad-doża għal adulti u pazjenti pedjatriċi ta' 16-il sena jew aktar b'indeboliment tal-kliewi sever

Ġimgha	Doża ta' kuljum	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimghat 1-2	0.5 mg darba kuljum	0.05 mL darba kuljum
Ġimgha 3 u 'l quddiem (jekk doża ta' 0.5 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	1 mg darba kuljum	0.1 mL darba kuljum

Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed, u d-doża ta' 1 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed, u d-doża ta' 2 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	2.5 mg darba kuljum	0.25 mL darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed, u d-doża ta' 2.5 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	3 mg darba kuljum	0.3 mL darba kuljum

Jekk id-doża tal-bidu ta' 0.5 mg ma tiġix ittollerata, naqqas għal 0.25 mg (0.025 mL) darba kuljum. Jekk id-doża ta' 0.25 mg darba kuljum tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Wara d-doża tal-bidu, jekk id-doża sussegwenti ma tiġix ittollerata, naqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk id-doża mnaqqsa tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Għal pazjenti b'età minn 6 snin sa <16-il sena b'indeboliment tal-kliewi sever, għandha tiġi segwita t-titrazzjoni tad-doża f' Tabella 8.

Tabella 8 Titrazzjoni tad-doża għal pazjenti pedjatriċi ta' 6 snin sa <16-il sena b'indeboliment tal-kliewi sever

Ġimgħa	Doża ta' kuljum	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħat 1-2	0.25 mg darba kuljum	0.025 mL darba kuljum
Ġimgħa 3-5 (jekk doża ta' 0.25 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	0.5 mg darba kuljum	0.05 mL darba kuljum
Ġimgħa 6 u 'l quddiem (jekk doża ta' 0.5 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb)	1 mg darba kuljum	0.1 mL darba kuljum
Jekk ir-rispons kliniku ma jkunx biżżejjed, u d-doża ta' 1 mg darba kuljum tkun ittollerata tajjeb	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum

Jekk id-doża tal-bidu ta' 0.25 mg ma tiġix ittollerata, it-ttrattament għandu jitwaqqaf.

Wara d-doża tal-bidu, jekk id-doża sussegwenti ma tiġix ittollerata, naqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk id-doża mnaqqsa tiġi ttollerata, kompli bit-titrazzjoni tad-doża.

Setmelanotide ma giex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju. Setmelanotide ma għandux jingħata f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Setmelanotide ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Setmelanotide ma għandux jingħata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika (<6 snin)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' setmelanotide fit-tfal li għadhom anqas minn 6 snin ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Anzjani

Għalkemm ma giet osservata l-ebda differenza apparenti relatata mal-età, *data* miksuba minn pazjenti anzjani ma hijiex biżżejjed biex tiddetermina jekk jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar. Ma hemm l-ebda evidenza li tindika kwalunkwe xi prekawzjoni speċjali li hija meħtieġa biex tiġi ttrattata l-popolazzjoni anzjana (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu taht il-ġilda.

Setmelanotide għandu jiġi injettat darba kuljum, fil-bidu tal-ġurnata (biex jiġi mmassimizzat it-tnaqqis tal-ġuħ matul il-perjodu mqajjem), mingħajr ma jitqies il-ħin tal-ikel.

Setmelanotide għandu jiġi injettat taht il-ġilda fl-addome, u tiġi alternata ż-żona addominali kuljum.

Qabel ma jinbeda t-trattament, il-pazjenti għandhom jitharrġu mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom dwar it-teknika ta' injezzjoni xierqa, biex jitnaqqas ir-riskju ta' żbalji fl-amministrazzjoni bħal-labar u dożaġġ mhux komplut. Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għall-pazjent għal struzzjonijiet sħaħ dwar l-ġhoti b'illustrazzjonijiet.

Setmelanotide għandu jingħata bl-użu tal-volumi tas-siringi u tad-daqsijiet tal-labar murija f'Tabella 9.

Tabella 9 Siringa tal-ġhoti u d-daqs tal-labra skont id-doża ta' setmelanotide

Doża ta' setmelanotide	Siringa	Gauge u tul tal-labra
Għal doži ta': 0.25 mg (0.025 mL jew 2.5 unitajiet) darba kuljum	Siringa ta' 0.3 mL b'żidiet ta' nofs (0.5) unità	Gauge 29 sa 31 Labra ta' 6 sa 13 mm
Għal doži ta': 0.5 mg sa 3 mg (0.05 mL sa 0.3 mL) darba kuljum	Siringa ta' 1 mL b'żidiet fid- dożaġġ ta' 0.01 mL	Gauge 28 sa 29 Labra ta' 6 sa 13 mm

Ara sezzjoni 6.6 għal struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar ta' IMCIVREE.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ tal-ġilda

Setmelanotide jista' jwassal għal zieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda ġeneralizzata u skurar tan-nevi diġà eżistenti minħabba l-effett farmakoloġiku tiegħu (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Il-ġilda tal-ġisem kollu għandha tiġi eżaminata kull sena sabiex jiġu sorveljati leżjonijiet pigmentarji tal-ġilda diġà eżistenti u dawk ġodda qabel u waqt it-trattament b'setmelanotide.

It-taħbit tal-qalb u l-monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm

Ir-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demm għandhom jiġu ssorveljati bħala parti mill-prattika klinika standard f'kull viżta medika (mill-inqas kull 6 xhur) għal pazjenti kkurati b'setmelanotide.

Erezzjoni mtawla tal-pene

Erezzjonijiet spontanji tal-pene ġew irrapportati fi provi kliniċi b'setmelanotide (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom erezzjoni li ddum aktar minn 4 sigħat għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika ta' emerġenza għat-trattament potenzjali ta' prijapiżmu.

Dipressjoni

Fi provi kliniċi, id-dipressjoni ġiet irrapportata f'pazjenti kkurati b'setmelanotide (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'dipressjoni għandhom jiġu ssorveljati ma' kull viżta medika matul it-trattament b'IMCIVREE. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għat-twaqqif ta' IMCIVREE jekk il-pazjenti jesperjenzaw ħsibijiet jew mgħiba suwiċidali.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib li jippreskrivi l-medicina għandu perjodikament jivvaluta r-rispons għat-terapija setmellanotide. Fit-tfal li qegħdin jikbru, l-impatt tat-telf tal-piż fuq it-tkabbir u l-maturazzjoni għandu jiġi evalwat. It-tabib li jikteb ir-riċetta għandu jissorvelja t-tkabbir (tul u piż) permezz ta' kurvi tat-tkabbir adattati skont l-età u s-sess.

Eċċipjenti

Benzyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg benzyl alcohol f'kull ml. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Pazjenti li huma tqal jew li qed ireddgħu għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent ta' benzyl alcohol, li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi, minhabba r-riskju potenzjali mill-eċċipjent ta' benzyl alcohol li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika (ara wkoll sezzjoni 4.2).

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Studji *in vitro* wrew li setmellanotide għandu potenzjal baxx għal interazzjonijiet farmakokinetiċi relatati mat-trasportaturi taċ-ċitokromu P450 (CYP) u t-twahħil tal-proteini fil-plażma.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' setmellanotide f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma wrewx effetti tossiċi diretti fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Madankollu, l-għoti ta' setmellanotide lil fniek tqal irriżulta fi tnaqqis fil-konsum tal-ikel matern li wassal għal effetti embrijofetali (ara sezzjoni 5.3).

Bhala miżura ta' prekawzjoni, IMCIVREE m'għandux jinbeda waqt it-tqala jew waqt li qed tipprowa toħroġ tqila peress li t-telf fil-piż waqt it-tqala jista' jwassal għal ħsara lill-fetu.

Jekk pazjenta li tkun qed tieħu setmellanotide tkun laħqet piż stabbli u toħroġ tqila, għandha tingħata kunsiderazzjoni sabiex jinżamm it-trattament b'setmellanotide peress li ma kien hemm l-ebda prova ta' teratoġenicità fid-*data* mhux klinika. Jekk pazjenta li tkun qed tieħu setmellanotide u tkun għadha qed tonqos u toħroġ tqila, setmellanotide għandu jew jitwaqqaf, jew id-doża titnaqqas waqt li jkun qed isir monitoraġġ għaž-żieda rakkomandata fil-piż matul it-tqala. It-tabib kuranti għandu jissorvelja bir-reqqa l-piż matul it-tqala f'pazjent li jkun qed jieħu setmellanotide.

Pazjenti li huma tqal għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent ta' benzyl alcohol (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk setmelanotide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studju mhux kliniku wera li setmelanotide jiġi eliminat fil-ħalib tal-firien li qed ireddgħu. Fil-plażma ma nstabet l-ebda konċentrazzjoni kwantifikata ta' setmelanotide mill-frieħ li qed ireddgħu (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġ jew twaqqafx/iżżomx lura mit-trattament b'IMCIVREE, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-omm.

Pazjenti li qed ireddgħu għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent ta' benzyl alcohol (ara sezzjoni 4.4).

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* umana disponibbli dwar l-effett ta' setmelanotide fuq il-fertilità. Studji f'animali ma indikawx effetti ta' ħsara fir-rigward tal-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

IMCIVREE m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti huma disturbi tal-iperpigmentazzjoni (56 %), reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (45 %), dardir (31 %), u wġiġħ ta' ras (20 %).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fil-provi kliniċi huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza, skont il-konvenzjoni tal-frekwenza MedDRA definita bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), u mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$).

Tabella 10 Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA	Frekwenza		
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Iperpigmentazzjoni tal-ġilda	Ħakk, ġilda xotta, iperidroži, telf tal-kulur tal-ġilda leżjoni tal-ġilda, alopeċja	Ephelides, eritema, raxx, striji fil-ġilda, bidla fil-kulur tax-xagħar, lentigo, makula, ċesta dermali, dermatite, disturb tad-difer, telf tal-kulur tad-difer, raxx bl-inafet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni	Gheja, astenja, uġiġħ	Uġiġħ fis-sider, intolleranza għat-temperatura, ħakk fis-sit tal-applikazzjoni, tertir ta' bard, thoss il-bard, thoss is-sħana

Sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA	Frekwenza		
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja, rimettar	Dijarea, uġiġh addominali, ħalq xott, dispepsja, stitikezza, skumdità addominali	Telf ta' kulur tal-ħanek, distensjoni addominali, ipersekrezzjoni tal-bżieq gass, mard tar-rifluss gastroesofagali
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Sturdament	Nġhas, iperestesija, emigranja, parosmija, disġewsja, ansjetà, tibdil fil-burdata
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Erezzjoni spontanja tal-pene	Żieda fl-erezzjoni, disturb fit-tqanqil sesswali, żieda fil-libido	Disturb ta' tqanqil sesswali femminili, skumdità fil-ġenitali, disturb ġenitali femminili, iperestesija ġenitali, disturb tal-eġakulazzjoni, tnaqqis fil-libido
Disturbi psikjatriċi		Dipressjoni, insomnija	Burdata dipressa, disturb fl-irqad, ħmar il-lejl
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Melanocytic naevus	Dysplastic naevus, nevis tal-ġhajnejn
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġiġh fid-dahar mijalġija, spażmi fil-muskoli uġiġh fl-estremitàjiet	Artralġja, uġiġh muskoloskeletalni fis-sider
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Titwib, soġħla, rinoreja
Disturbi fl-ġhajnejn			Telf tal-kulur sklerali, icterus okulari
Disturbi vaskulari		Fwawar ta' šhana	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Vertigo	

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Kien hemm reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni f'45 % tal-pazjenti kkurati b'setmelanotide. Ir-reazzjonijiet l-aktar komuni fis-sit tal-injezzjoni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni (27 %), prurite fis-sit tal-injezzjoni (21 %), ebusija fis-sit tal-injezzjoni (13 %), u wġiġh fis-sit tal-injezzjoni (13 %). Dawn ir-reazzjonijiet kienu tipikament ħfief, ġħal żmien qasir, u ma avvanzawx jew wasslu għat-twaqqif tat-terapija. Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni jinkludu avvenimenti assoċjati mas-sit tal-injezzjoni ta' eritema, ħakk, edema, uġiġh, ebusija, tbengil, reazzjoni, nefħa, emorragija, sensittività eċċessiva, ematoma, noduli, telf fil-kulur, erożjoni, infjammazzjoni, irritazzjoni, šhana, atrofiya, skumdità, nixfa, massa, ipertrofiya, raxx, ċikatriċi, axxessi u urtikarja.

Iperpigmentazzjoni.

L-iskurar tal-ġilda kien osservat f'56 % tal-pazjenti kkurati b'setmelanotide. Ġeneralment dan seħħ fi

żmien 2 sa 3 ġimgħat minn meta nbdiel it-terapija, u dan kompli tul il-kura u rriżolva mat-twaqqif tal-kura. Dan l-iskurar tal-ġilda huwa bbażat fuq il-mekkanizmu, li jirriżulta minn stimolazzjoni tar-riċettur MC1. Disturbi ta' iperpigmentazzjoni jinkludu iperpigmentazzjoni tal-ġilda, telf tal-kulur tal-ġilda, ephelides, tibdil fil-kulur tax-xagħar, lentigo, makula, telf ta' kulur tad-difer, melanoderma, disturb fil-pigmentazzjoni, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, lentigo solari, acanthosis nigricans, tbajja' café au lait, iperplażja melanoċitika, nevus melanoċitiku, pigmentazzjoni tad-difer, telf tal-kulur tal-ħanek, pigmentazzjoni tax-xoffa, telf tal-kulur tal-ilsien, iperpigmentazzjoni tal-ħanek, telf ta' kulur tal-mukoża tal-ħalq, nevus fl-ġhajnejn.

Disturbi gastrointestinali

Dardir u remettar ġew irrapportati fi 31 % u fi 12.4 % tal-pazjenti, rispettivament, ikkurati b'setmelanotide. Id-dardir u r-rimettar ġeneralment seħħ fil-bidu tat-terapija (fl-ewwel xahar), kien ħafif u ma wassalx għal twaqqif tat-terapija. Dawn l-effetti kienu temporanji u ma kellhomx impatt fuq il-konformità mal-injezzjonijiet rakkomandati ta' kuljum.

Erezzjonijiet tal-pene

Erezzjoni spontanja tal-pene u zieda fl-erezzjoni kienu rrappurtati f'20 % u 8 % tal-pazjenti rġiel kkurati b'setmelanotide, rispettivament; l-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti ma rrapporta erezzjonijiet fit-tul (li damu aktar minn 4 sigħat) li kienu jeħtieġu evalwazzjoni medika urgenti (ara sezzjoni 4.4). Dan l-effett jista' jkun minħabba stimolazzjoni newrali tar-riċettur melanocortin 4 (MC4).

Immunogeniċità

Minħabba l-karatteristiċi potenzjalment immunoloġiċi ta' prodotti mediċinali li fihom proteini jew peptidi, il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw antikorpi wara kura b'setmelanotide. Ma kien hemm ebda osservazzjoni ta' tnaqqis rapidu fil-konċentrazzjonijiet ta' setmelanotide li kien jissuggerixxi l-preżenza ta' antikorpi kontra l-mediċina. Fi provi kliniċi (RM-493-012 u RM-493-015), ir-rata ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'defiċjenza ta' POMC- jew ta' LEPR li li ġew skrinjati pożittivi għal antikorpi għal setmelanotide kienet ta' 68 % (19 minn 28), u 32 % skrinjati negattiv. It-68 % tal-pazjenti li eżaminaw pożittivi għal antikorpi għal setmelanotide ma kinux konklussivi għall-antikorpi għal setmelanotide fl-assaġġ konfermatorju.

Madwar 13 % tal-pazjenti adulti u pedjatriċi b'defiċjenza ta' LEPR-(3 pazjenti) ikkonfermaw pożittiv għal antikorpi għal alpha-MSH li kienu kklassifikati bħala titru baxx u mhux persistenti. Minn dawn it-3 pazjenti (13 %), 2 ittestjaw pożittiv wara t-trattament b'IMCIVREE u 1 kien pożittiv qabel it-trattament. L-ebda pazjent b'defiċjenza ta' POMC ma kien ikkonfermat li għandu antikorpi għal alpha-MSH.

Pazjent pedjatriku wieħed ta' ≥ 12 -il sena b'BBS ikkonfermat pożittiv għal antikorpi kontra l-mediċina ta' setmelanotide b'titru baxx ħafna.

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 112-il pazjent pedjatriku (n=26 minn età ta' 6 sa <12-il sena, n=86 minn età ta' 12 sa <18-il sena) ġew esposti għal setmelanotide, inklużi 14-il pazjent pedjatriku b'obeżità tad-defiċjenza ta' POMC jew ta' LEPR li pparteċipaw fil-provi kliniċi pivotali (n=6 minn età ta' 6 snin sa <12-il sena, n=8 minn età ta' 12-il sena sa <18-il sena) u 28 pazjent pedjatriku b'BBS (n=8 minn età ta' 6 sa <12-il sena, n=20 minn età ta' 12 sa <18-il sena). Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi kienu simili fil-popolazzjonijiet adulti u pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Is-sintomi ta' doża eċċessiva b'setmelanotide jistgħu jinkludu dardir u erezzjoni tal-pene. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbeda kura ta' appoġġ xierqa skont is-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-pazjent. F'każijiet ta' doża eċċessiva, il-pessjoni tad-demm u r-rata tat-taħbit tal-qalb għandhom jiġu ssorveljati regolarment tul 48 siegħa jew sakemm ikun klinikament rilevanti.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mhux assenjat, Kodiċi ATC: A08AA12

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Setmelanotide huwa agonist selettiv tar-riċettur MC4. Ir-riċetturi MC4 fil-moħħ huma involuti fir-regolazzjoni tal-ġuħ, xaba', u l-użu tal-enerġija. Fil-forom ġenetiċi tal-obeżità assoċjata ma' attivazzjoni insuffiċjenti tar-riċettur MC4, huwa maħsub li setmelanotide jerga' jistabbilixxi mill-ġdid l-attività tar-riċettur MC4 biex jitnaqqas il-ġuħ u jiġi promoss it-tnaqqis fil-piż permezz ta' tnaqqis fit-teħid kaloriku u żieda fl-użu tal-enerġija.

Effetti farmakodinamiċi

Pigmentazzjoni tal-ġilda

Setmelanotide huwa agonist selettiv tar-riċettur MC4 b'anqas attività fir-riċettur melanocortin 1 (MC1). Ir-riċettur MC1 huwa espress fuq melanociti, u l-attivazzjoni ta' dan ir-riċettur wassal għall-akkumulazzjoni tal-melanin u ż-żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda indipendentement mid-dawl ultravjola (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Effikaċja klinika u sigurtà

Defiċjenza ta' POMC, inkluż PCSK1, u defiċjenza ta' LEPR

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' setmelanotide għall-kura ta' nuqqas ta' obeżità ta' POMC u LEPR kienu stabbiliti f'2 studji piviali miftuħin li damu sena, imfassla b'mod identiku, kull wieħed b'perjodu ta' rtirar double-blind ikkontrollat bil-plaċebo:

- L-istudju 1 (RM-493-012) irrekluta pazjenti minn 6 snin 'il fuq b'defiċjenza ta' obeżità ta' POMC ikkonfermata ġenetikament (inkluż PCSK1).
- L-istudju 2 (RM-493-015) irrekluta pazjenti minn 6 snin 'il fuq b'defiċjenza ta' obeżità ta' LEPR ikkonfermata ġenetikament.

Fiż-żewġ studji, il-pazjenti adulti kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) ta' ≥ 30 kg/m². Il-piż fitfal kien ≥ 95 percentil bl-użu ta' valutazzjoni ta' dijagramma tat-tkabbir.

It-titrazzjoni tad-doża seħhet fuq perjodu ta' 2 sa 12--il ġimgha, segwita minn perjodu ta' kura miftuħa ta' 10-ġimghat. Il-pazjenti li kellhom mill-inqas telf ta' piż ta' 5 kg (jew mill-inqas 5 % telf fil-piż jekk il-piż tal-ġisem tal-linja bażi kien ta' 100 kg) fit-tmiem tal-perjodu ta' kura miftuħa komplew f'perjodu tal-irtirar double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, li dam 8 ġimghat (trattament bi plaċebo ta' 4-ġimghat u trattament b'setmelanotide ta' 4-ġimghat). Wara s-sekwenza tal-irtirar il-pazjenti reġgħu bdew it-trattament attiv b'setmelanotide fid-doża terapewtika sa 32 ġimgha. Wieħed u ghoxrin pazjent (10 fi Studju 1 u 11 fi Studju 2) ġew ikkurati għal mill-inqas sena u huma inklużi fl-analiżi tal-effikaċja.

Inġabret *data* ta' appoġġ addizzjonali fi studju mmexxi mill-investigaturi u fi studju ta' estensjoni kontinwu.

Studju 1 (RM-493-012)

Fi Studju 1, 80 % tal-pazjenti b' deficjenza ta' obezità ta' POMC laħqu l-punt aħhari primarju, u laħqu tnaqqis fil-piż ta' ≥ 10 % wara sena ta' kura b' setmelanotide u 50 % tal-pazjenti b' deficjenza ta' obezità ta' POMC laħqu titjib klinikament sinifikanti predefinit ta' ≥ 25 % fil-puntegġ tal-ġuħ mil-linja bażi wara sena (Tabella 11).

Tnaqqis perċentwali statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti mil-linja bażi għall-piż tal-ġisem ta' 25.6 % kienu rrapportati għal Studju 1. Il-bidliet fil-ġuħ ġew evalwati bl-użu ta' kwestjonarju għall-pazjent u ta' min jieħu ħsiebu li tlesta kuljum għal 'l-aktar ġuħ matul l-aħħar 24 siegħa' wara sena għal pazjenti ta' ≥ 12 -il sena. Tnaqqis perċentwali statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti għal ġuħ bħala medja ta' kull ġimgha fl-aħħar 24 siegħa ta' 27.1 % kienu rrapportati għal Studju 1 (Tabella 12).

Meta l-kura b' setmelanotide giet irtirata f' pazjenti li kienu tilfu l-piż matul il-perjodu open-label ta' 10 ġimghat, dawn il-pazjenti ziedu l-piż (Figura 1) u l-puntegġi medji tal-ġuħ ziedu matul l-4 ġimghat ta' kura bil-plaċebo.

Tabella 11 Proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas 10 % telf fil-piż u l-proporzjon tal-pazjenti li kisbu mill-inqas 25 % titjib fil-ġuħ ta' kuljum mil-linja bażi wara sena fi Studju 1

Parametru	Statistika	
Pazjenti li kisbu mill-inqas 10 % telf fil-piż f' sena (N=10)	n (%)	8 (80,0%)
	90% CI ¹	(49.31%, 96.32%)
	Valur p ²	<0.0001
Pazjenti li jkollhom titjib ta' mill-inqas 25 % fil-ġuħ mil-linja bażi wara sena (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90% CI ¹	(19.29, 80.71)
	Valur p ¹	0.0004

Nota: Is-sett ta' analizi jinkludi pazjenti li rċevew tal-inqas doża waħda tal-medicina tal-istudju u kellhom tal-inqas valutazzjoni tal-linja bażi waħda.
 1 Mill-metodu (eżatt) Clopper-Pearson
 2 Ittestjar tal-ipoteżi nulla: proporzjon = 5 %

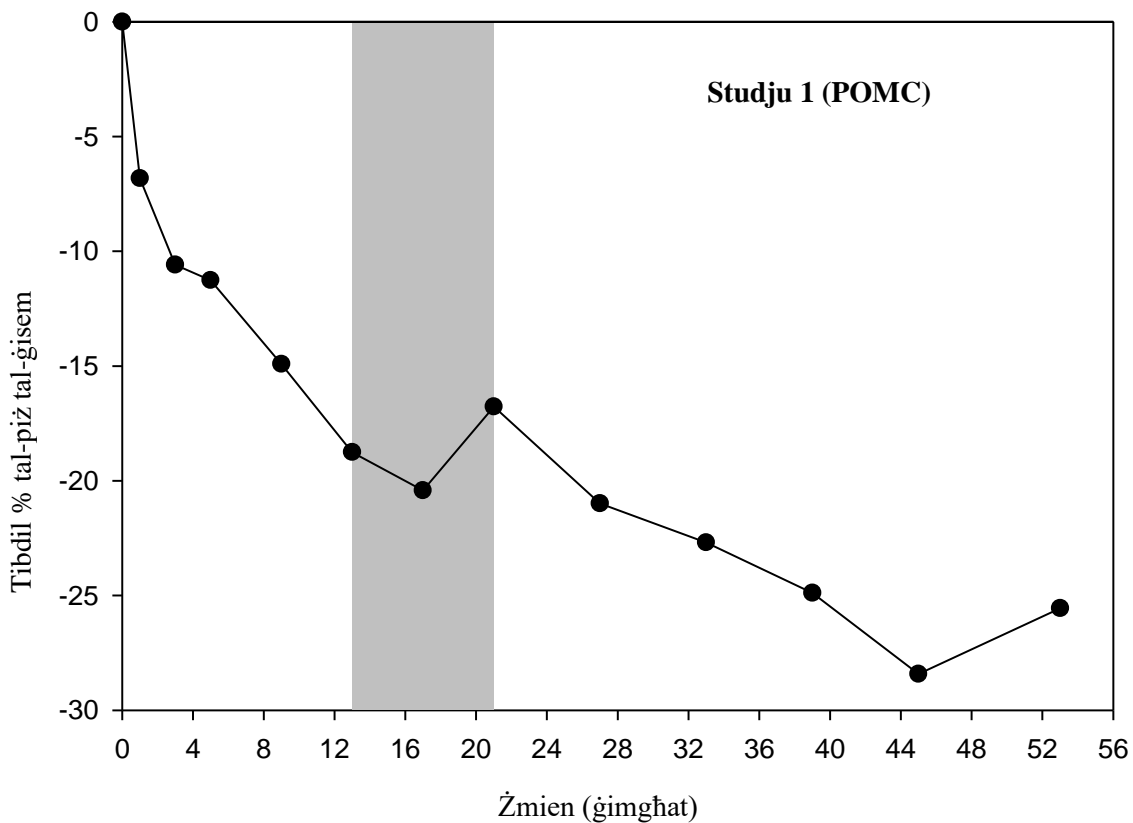
Tabella 12 Tibdil perċentwali mill-linja bażi fil-piż u fil-ġuħ f' sena fi Studju 1

Parametru	Statistika	Piż tal-ġisem (kg) (N=9)	Puntegġ tal-ġuħ ¹ (N=7)
Linja bażi	Medja (SD)	115.0 (37.77)	8.1 (0.78)
	Medjan	114.7	8.0
	Min, Mass	55.9, 186.7	7, 9
Sena	Medja (SD)	83.1 (21.43)	5.8 (2.02)
	Medjan	82.7	6.0
	Min, Mass	54.5, 121.8	3, 8
Bidla perċentwali mil-linja bażi għal sena (%)	Medja (SD)	-25.6 (9.88)	-27.06 (28.11)
	Medjan	-27.3	-14.29
	Min, Mass	-35.6, -2.4	-72.2, -1.4
	LS Medju	-25.39	-27.77
	90% CI	(-28.80, -21.98)	(-40.58, -14.96)
	Valur p	<0.0001	0.0005

Nota: Din l-analizi tinkludi pazjenti li rċevew mill-inqas doża waħda tal-medicina tal-istudju, kellhom mill-inqas valutazzjoni waħda fil-linja bażi, u wriet telf ta' ≥ 5 kg fil-piż (jew 5 % tal-piż tal-ġisem jekk il-piż kien <100 kg fil-linja bażi) matul il-perjodu ta' kura miftuħa ta' 12-il ġimgha u pproċediet fil-perjodu ta' rtirar double-blind u kkontrollat bil-plaċebo.

¹ Il-ġuħ ivarja minn 0 sa 10 fuq skala tat-tip Likert; 0 = mhux bil-ġuħ u 10 = l-aktar bil-ġuħ. Il-puntegġ tal-ġuħ tniżżel fi djarju u tiegħet medja tiegħu u ġie kkalkulat puntegġ ta' kull ġimgha għall-analizi.

Figura 1 Bidla Perċentwali fil-Piż tal-Ġisem mil-Linja Bażi skont iż-Żjara (Studju 1 [N=9])



Studju 2 (RM-493-015)

Fi Studju 2, 46 % tal-pazjenti b’defiċjenza ta’ obeżità ta’ LEPR laħqu l-punt ta’ tmiem primarju, fejn laħqu tnaqqis ta’ piż ta’ ≥ 10 % wara sena ta’ kura b’setmelanotide u 73 % tal-pazjenti b’obeżità ta’ deficijenza ta’ obeżità ta’ LEPR kisbu titjib klinikament sinifikanti predefinit ta’ ≥ 25 % fil-punteġġ tal-ġuħ mil-linja bażi wara sena (Tabella 13).

Tnaqqis perċentwali statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti mil-linja bażi għall-piż tal-ġisem ta’ 12.5 % kienu rrapportati għal Studju 2. Il-bidliet fil-ġuħ ġew evalwati bl-użu ta’ kwestjonarju għall-pazjent u ta’ min jiehu hsiebu li tlesta kuljum għal ‘l-aktar ġuħ matul l-aħħar 24 siegħa’ wara sena għal pazjenti ta’ ≥ 12 -il sena. Ġie rrapportat tnaqqis perċentwali statistikament sinifikanti u li klinikament sinifikanti mil-linja bażi għall-ġuħ bhala medja ta’ kull ġimgha fl-aħħar 24 siegħa ta’ 43.7 % għal Studju 2 (Tabella 14).

Meta l-kura b’setmelanotide ġiet irtirata f’pazjenti li kienu tilfu l-piż matul il-perjodu ta’ prova miftuħa ta’ 10 ġimghat, dawn il-pazjenti žiedu l-piż (Figura 2) u l-punteġġi medji tal-ġuħ ždiedu matul l-4 ġimghat ta’ kura bil-placebo.

Tabella 13 Proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas 10 % telf fil-piż u l-proporzjon tal-pazjenti li kisbu mill-inqas 25 % titjib fil-ġuħ ta' kuljum mil-linja bażi wara sena fi Studju 2

Parametru	Statistika	
Pazjenti li jkisbu mill-inqas 10 % telf fil-piż fis-sena (N=11)	n (%)	5 (45,5%)
	90% CI ¹	(19.96%, 72.88%)
	Valur p ²	0.0002
Pazjenti li jkollhom titjib ta' mill-inqas 25 % fil-ġuħ mil-linja bażi wara sena (N=11)	n (%)	8 (72.7)
	90% CI ¹	(43.56, 92.12)
	Valur p ¹	<0.0001

Nota: Is-sett ta' analiżi jinkludi pazjenti li rċevew tal-inqas doża waħda tal-mediċina tal-istudju u kellhom tal-inqas valutazzjoni tal-linja bażi waħda.

1 Mill-metodu (eżatt) Clopper-Pearson

2 Ittestjar tal-ipoteżi nulla: proporzjon =5 %

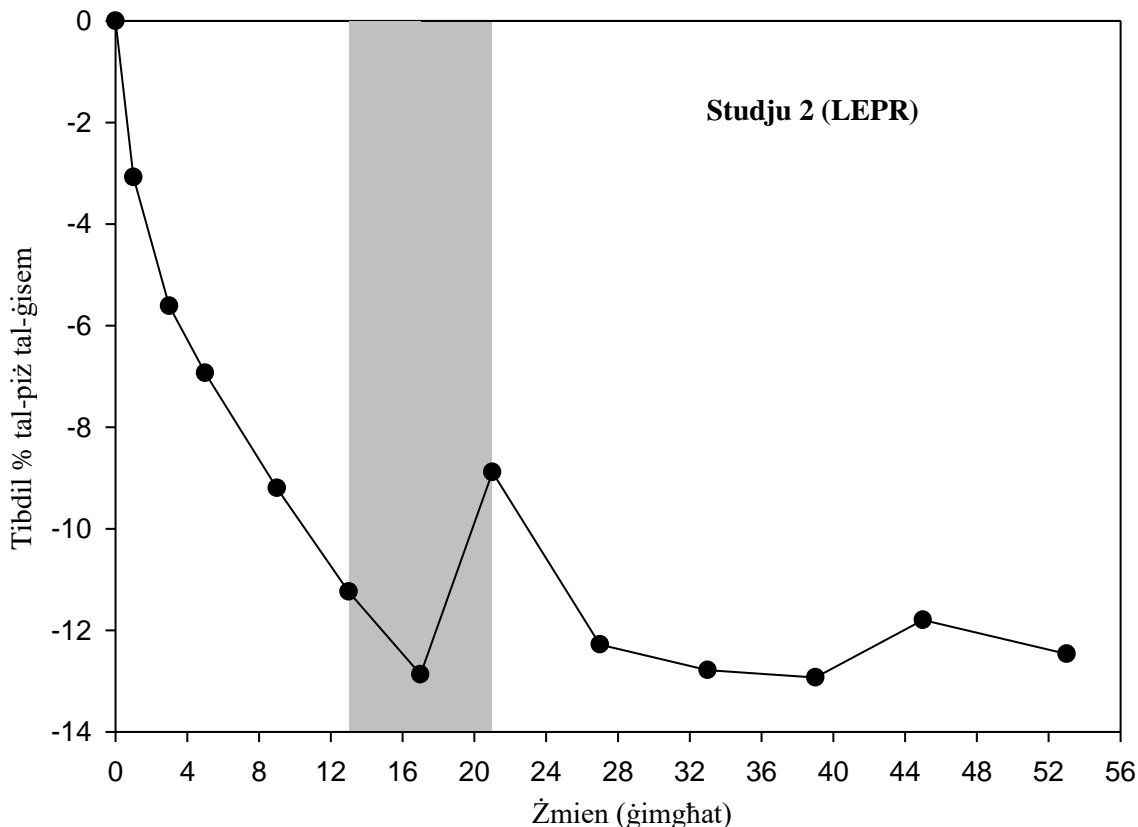
Tabella 14 Bidla perċentwali mil-linja bażi fil-piż u l-ġuħ wara sena fi Studju 2

Parametru	Statistika	Piż tal-ġisem (kg) (N=7)	Punteġġ tal-ġuħ ¹ (N=7)
Linja bażi	Medja (SD)	131.7 (32.6)	7.0 (0.77)
	Medjan	120.5	7.0
	Min, Mass	89.4, 170.4	6, 8
Sena	Medja (SD)	115.0 (29.6)	4.1 (2.09)
	Medjan	104.1	3.0
	Min, Mass	81.7, 149.9	2, 8
Bidla perċentwali mil-linja bażi għal sena (%)	Medja (SD)	-12.5 (8.9)	-43.7 (23.69)
	Medjan	-15.3	-52.7
	Min, Mass	-23.3, 0.1	-67, 0
	LS Medju	-12.47	-41.93
	90% CI	(-16.10, -8.83)	(-54.76, -29.09)
	Valur p	<0.0001	<0.0001

Nota: Din l-analiżi tinkludi pazjenti li rċevew mill-inqas doża waħda tal-mediċina tal-istudju, kellhom mill-inqas valutazzjoni waħda fil-linja bażi, u wriet telf ta' ≥ 5 kg fil-piż (jew 5 % tal-piż tal-ġisem jekk il-piż kien <100 kg fil-linja bażi) matul il-perjodu ta' kura miftuħa ta' 12-il ġimgħa u pproċediet fil-perjodu ta' rtirar double-blind u kkontrollat bil-plaċebo.

¹ Il-ġuħ ivarja minn 0 sa 10 fuq skala tat-tip Likert; 0 = mhux bil-ġuħ u 10 = l-aktar bil-ġuħ. Il-punteġġ tal-ġuħ tnizzel fi djarju u ttiehdet medja tiegħu u ġie kkalkulat punteġġ ta' kull ġimgħa għall-analiżi.

Figura 2 Bidla percentwali fil-piż tal-ġisem mil-linja bażi skont iż-żjara (Studju 2 [N=7])



Sindrome ta' Bardet-Biedl

Studju 3 (RM-493-023)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMCIVREE għat-trattament ta' pazjenti ta' 6 snin jew aktar bl-obeżità dovuta għal BBS kienu assessjati fi studju kliniku ta' sena b'perjodu ta' 14-il ġimgħa kkontrollat bil-plaċebo (Studju 3 [RM-493-023]). L-istudju daħħal pazjenti minn 6 snin 'il fuq b'obeżità u BBS. Pazjenti adulti kellhom BMI ta' ≥ 30 kg/m². Il-pazjenti pedjatriċi kellhom BMI ta' ≥ 97 percentil għall-età u l-ġeneru bl-użu tal-valutazzjonijiet tal-grafika tat-tkabbir.

Pazjenti eliġibbli daħlu f'perjodu ta' trattament (Perjodu 1) ta' 14-il ġimgħa, b'għażla każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo segwit minn perjodu ta' trattament (Perjodu 2) open-label ta' 38 ġimgħa li fih il-pazjenti kollha rċevew setmellanotide. Biex jinżamm il-blind matul il-Perjodu 2, it-titrazzjoni tad-doża għal doża fissa ta' 3 mg saret matul l-ewwel ġimgħatejn kemm tal-Perjodu 1 kif ukoll tal-Perjodu 2. Tnejn u tletin pazjent ġew ittrattati għal mill-inqas sena u huma inkluzi fl-analizzjiet tal-effikaċja.

Fi Studju 3, 35.7% tal-pazjenti b'BBS ta' ≥ 12 -il sena u 46.7% tal-pazjenti b'BBS ta' ≥ 18 -il sena laħqu l-punt tat-tmiem primarju, u kisbu telf tal-piż ta' $\geq 10\%$ wara sena ta' trattament b'setmellanotide (Tabella 15). L-effett ta' IMCIVREE fuq il-piż tal-ġisem f'pazjenti evalwati mill-investigatur bhala indeboliti mil-lat konjittiv kien simili għal pazjenti li ma kinux indeboliti mil-lat konjittiv.

Fi Studju 3, ~52 ġimgħa ta' trattament b'setmellanotide rriżultaw fi tnaqqis klinikament sinifikanti fil-punteggi Z tal-BMI li seħħ f'100% tal-pazjenti b'BBS ta' < 12 -il sena, b'riżultati konsistenti osservati f'pazjenti ta' ≥ 12 u < 18 -il sena. Fil-pazjenti ta' < 18 -il sena, it-tnaqqis medju mil-linja bażi fil-puntegg Z tal-BMI kien 0.75 u t-tnaqqis medju mil-linja bażi f'percentwal tal-95 percentil għall-BMI għall-età u l-ġeneru kien ta' 17.3%.

Pazjenti minn 12-il sena 'il fuq li setgħu jirrapportaw il-ġuħ tagħhom infushom, ħadu nota tal-ġuħ massimu tagħhom ta' kuljum fi djarju, li mbagħad ġie evalwat mill-Kwestjonarju tal-Ġuħ ta' Kuljum

Punt 2. Il-ġuħ ġie kklassifikat fuq skala ta' 11-il punt minn 0 ("bla ġuħ") għal 10 ("l-iktar ġuħ possibbli"). Kien irrappurtat tnaqqis perċentwali medju statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti mil-linja bażi fl-ewwel sena għall-iktar/l-agħar ġuħ ta' 30.5% għal Studju 3 (Tabella 16).

Tabella 15 Piż tal-ġisem (kg) – proporzjon tal-pazjenti kollha, pazjenti b'BBS ta' ≥12-il sena u pazjenti b'BBS ta' ≥18-il sena li kisbu mill-inqas telf tal-piż ta' 10% mil-linja bażi fl-ewwel sena (Studju 3 [Sett Shih ta' Analizi])

Parametru	Statistika ¹	Pazjenti ta' ≥12-il sena	Pazjenti ta' ≥18-il sena
Pazjenti li jiksbu mill-inqas 10 % telf fil-piż fis-sena	N	28	15
	%	35.7	46.7
	CI ta' 95% ¹	(18.6, 55.9)	(21.3, 73.4)
	Valur p	0.0002	0.0003

¹ % stmat, intervall ta' kunfidenza ta' 95% u valur p huma bbażati fuq ir-Regola ta' Rubin. Il-valur p huwa one-sided u mqabbel mal-alpha=0.025.

Tabella 16 Puntegġi tal-ġuħ ta' kuljum – bidla mil-linja bażi wara sena fil-pazjenti kollha u fil-pazjenti b'BBS ta' ≥12-il sena (Studju 3 [Sett Shih ta' Analizi])

Punt ta' żmien	Statistika	Pazjenti ta' ≥12-il sena
Linja bażi	N	14
	Medja (SD)	6.99 (1.893)
	Medjan	7.29
	Min, Mass	4.0, 10.0
Ġimgha 52	N	14
	Medja (SD)	4.87 (2.499)
	Medjan	4.43
	Min, Mass	2.0, 10.0
Bidla f' ġimgha 52	N	14
	Medja (SD)	-2.12 (2.051)
	Medjan	-1.69
	Min, Mass	-6.7, 0.0
	CI ta' 95% ¹	-3.31, -0.94
	Valur p ¹	0.0010
% Bidla f' ġimgha 52	N	14
	Medja (SD)	-30.45 (26.485)
	Medjan	-25.00
	Min, Mass	-77.0, 0.0
	CI ta' 95% ¹	-45.74, -15.16
	Valur p ¹	0.0004

Abbrevjazzjonijiet: CI=intervall ta' kunfidenza; Mass=massimu; Min=minimu; SD=Devjazzjoni Standard.

¹ CI ta' 95% u valur p huma bbażati fuq ir-Regola ta' Rubin; il-valur p huwa one-sided

Nota: Il-linja bażi hija l-aħhar valutazzjoni qabel il-bidu ta' setmelanotide fiż-żewġ studji.

Nota: Il-Kwestjonarju tal-Ġuħ ta' Kuljum ma jingħatax lil pazjenti ta' <12-il sena jew lil pazjenti b'indeboliment konjittiv kif assessjat mill-Investigatur.

B'appoġġ għall-effett ta' IMCIVREE fuq it-telf ta' piż, kien hemm titjib numeriku ġenerali fil-parametri kardjometaboliċi, bħall-pressjoni tad-demem, il-lipidi, il-parametri glicemici u ċ-ċirkonferenza tal-qadd.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudji kliniċi, 42 mill-pazjenti kkurati b' setmelanotide kellhom bejn 6 sa 17-il sena fil-linja bażi (14-il pazjent b' deficjenza ta' POMC, PCSK1 jew LEPR u 28 pazjent b'BBS). B'mod ġenerali, l-effikaċja u s-sigurtà f' dawn il-pazjenti iżgħar kienu simili għal pazjenti akbar fl-età studjati. Intwera tnaqqis sinifikanti fil-BMI. Fil-pazjenti li kienu għadhom ma temmewx l-iżvilupp tagħhom, ġew osservati progressjoni xierqa fl-iżvilupp pubertali u żidiet fit-tul matul il-perjodu tal-istudju.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' setmelanotide f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tal-aptit u disturbi

generali tan-nutrizzjoni (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-medja ta' stat fiss setmellanotide $C_{max,ss}$, AUC_{tau} , u permezz ta' konċentrazzjoni għal doża ta' 3 mg mogħtija taħt il-ġilda lil voluntiera li mill-bqija huma b'saħħithom u jbatu bl-obeżità (N=6) darba kuljum għal 12-il ġimgħa kienu 37.9 ng/mL, 495 h*ng/mL, u 6.77 ng/mL, rispettivament. Konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' setmellanotide fil-plażma nkisbu fi żmien jumejn b'dożaġġ ta' kuljum ta' 1-3 mg setmellanotide. L-akkumulazzjoni ta' setmellanotide fiċ-ċirkolazzjoni sistemika matul dożaġġ ta' darba kuljum fuq perjodu ta' 12-il ġimgħa kienet ta' madwar 30 %. L-AUC u $s-C_{max}$ ta' setmellanotide żdiedu b'mod proporzjonali wara għoti taħt il-ġilda b'doża multipla fil-firxa tad-doża proposta (1-3mg).

Sar mudell PK tal-popolazzjoni magħmul minn 120 individwu fi 8 studji b'pazjenti li mill-bqija huma b'saħħithom u jbatu bl-obeżità jew pazjenti b'mard ġenetiku rari tal-obeżità. Il-popolazzjoni tal-istudju kkonstistiet f'51 raġel u 69 mara b'etajiet li jvarjaw minn 10 sa 65 sena u piżijiet li jvarjaw minn 55.9 sa 209 kg. Kien hemm erbat itfal li għandhom bejn 10 sa <12-il sena u 19-il adoloxxent fl-età ta' bejn it-12 sa <17-il sena fis-sett tad-*data*. Fl-istudji hađu sehem 29 voluntier li mill-bqija huma b'saħħithom u jbatu bl-obeżità u 91 pazjent b'mard ġenetiku rari ta' obeżità.

Assorbiment

Wara injezzjoni taħt il-ġilda ta' setmellanotide, il-konċentrazzjonijiet ta' setmellanotide fil-plażma żdiedu bil-mod, u b'hekk intlaħqu konċentrazzjonijiet massimi f' t_{max} medjan ta' 8.0 sigħat wara d-dożaġġ. Il-bijodisponibilità assoluta wara l-għoti minn taħt il-ġilda ta' setmellanotide ma ġietx investigata fil-bnedmin. L-istima tal-varjabbiltà bejn l-individwi (% ta' CV) mill-mudell PK tal-popolazzjoni kienet ta' 28.7 % (CL/F) u l-varjabbiltà bejn l-individwi kienet ta' 27.6 %.

Il-PK ta' setmellanotide f'pazjenti b'BBS kienet simili għal dak miksub fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'defiċjenza ta' POMC, PCSK1, u LEPR, li jissuġġerixxi li l-istat tal-marda waħdu ma jaffettwax il-PK ta' setmellanotide.

Distribuzzjoni

Il-volum medju apparenti ta' distribuzzjoni ta' setmellanotide wara amministrazzjoni taħt il-ġilda ta' setmellanotide 3 mg darba kuljum kien stmat mill-mudell tal-PK tal-popolazzjoni bħala 48.7L. Setmellanotide li jeħel mal-proteina fil-plażma tal-bniedem huwa 79.1 %.

Esperimenti *in vitro* jindikaw li setmellanotide mhuwiex sottostrat ta' OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, jew OCT2.

Data in vitro tindika li setmellanotide huwa substrat ta' P-gp jew ta' BCRP improbabbli ferm.

Bijotrasformazzjoni

Setmellanotide ma deherx li kien metabolizzat minn mikrożomi epatiċi tal-firien, xadini, jew umani jew epatoċiti, jew mikrożomi tal-kliewi.

Eliminazzjoni

In-nofs hajja ta' eliminazzjoni effettiva ($t_{1/2}$) ta' setmellanotide kienet ta' madwar 11-il siegħa. It-tneħħija totali fl-istat fiss ta' setmellanotide wara l-għoti minn taħt il-ġilda ta' 3 mg darba kuljum kienet stmata mill-popolazzjoni tal-mudell PK li kien ta' 4.86 L/h.

Bejn wiehed u ieħor 39 % tad-doża setmellanotide mogħtija ġiet eliminata mhux mibdula fl-awrina waqt l-intervall tad-dożaġġ ta' 24-siegħa wara l-għoti minn taħt il-ġilda ta' 3 mg darba kuljum.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-AUC u $s-C_{max}$ ta' setmellanotide żdiedu bejn wiehed u ieħor b'doża lineari wara għoti taħt il-ġilda f'doża waħda fil-medda tad-doża proposta (1-3 mg).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Setmellanotide ġie evalwat f' pazjenti pedjatriċi (b'età minn 6 sa 17-il sena). Simulazzjonijiet mill-analiżi tal-popolazzjoni PK jissuġġerixxu esponiment kemxejn oġġla f'pazjenti iżgħar (li għandhom ukoll piż tal-ġisem aktar baxx) u jipprovdu appoġġ għall-iskeda ta' dożaġġ f'pazjenti minn 6 snin 'il fuq.

Popolazzjoni tal-anzjani

Data disponibbli f'kampjun żgħir ta' pazjenti anzjani ma tissuġġerixxi l-ebda tibdil notevoli fl-espożizzjoni ta' setmellanotide maż-żieda fl-età. Madanakollu, din id-*data* hija limitata wisq biex jinsiltu konklużjonijiet definiti.

Indeboliment tal-kliwi

Analiżi tal-farmokinetika uriet tneħħija aktar baxxa (CL/F) ta' 12%, 26%, u 49% ta' setmellanotide f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-kliwi, rispettivament, meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi.

Defiċjenza ta' POMC, inkluż PCSK1, u defiċjenza ta' LEPR

Ma hemm bżonn tal-ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] ta' 60-89 mL/min/1.73 m²) jew moderat (eGFR ta' 30-59 mL/min/1.73 m²). Huma rakkomandati aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.2). Setmellanotide ma għandux jingħata lil pazjenti bil-mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (eGFR <15 mL/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' Bardet-Biedl

Ma hemm bżonn tal-ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] ta' 60-89 mL/min/1.73 m²) jew moderat (eGFR ta' 30-59 mL/min/1.73 m²). Huma rakkomandati aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.2). Setmellanotide ma għandux jingħata lil pazjenti bil-mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (eGFR <15 mL/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Setmellanotide huwa stabbli fl-epatoċiti tal-bniedem, tal-far u tax-xadina; għalhekk, ma sarx studju f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. IMCIVREE ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Piż tal-ġisem

Is-CL/F ta' setmellanotide varja skont il-piż tal-ġisem skont relazzjoni allometrika fissa.

Ġeneru

Ma kienu osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' setmellanotide abbażi tas-sess.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, fertilità, teratoġenicità, karċinoġenicità jew żvilupp wara t-twelid, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Studju ta' riproduzzjoni tal-iżvilupp fil-fniek wera żidiet fir-risorbiment tal-embrijofetali u telf tal-impjantazzjoni fi fniek tqal ikkurati b' setmellanotide. Dawn l-effetti kienu attribwiti għal tnaqqis estrem fil-konsum tal-ikel matern relatat mal-attività farmakodinamika primarja ta' setmellanotide. Tnaqqis simili fil-konsum tal-ikel u telf embrijofetali relatat ma kienu osservati fi studju dwar ir-riproduzzjoni tal-iżvilupp fil-firien. Ma ġie osservat l-ebda effett teratoġeniku fl-ebda speċi.

Koncentrazzjonijiet ta' setmellanotide relatati mad-doża kienu osservati fil-ħalib sagħtejn wara injezzjoni taħt il-ġilda fil-fażi ta' qabel il-ftim ta' studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien. Ma kienu osservati l-ebda koncentrazzjonijiet kwantifikabbli ta' setmellanotide fil-plażma minn ġriewi li jkun qad jerdgħu fi kwalunkwe doża.

B'kuntrast ma' primati, effetti kardjovaskulari varjabbli, bħal żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb u pressjoni tad-demm, ġew osservati fil-firien u fil-majjaletti. Ir-raġuni bażi ta' dawn l-ispeċi għadha mhijiex ċara. Fil-far, l-effetti dipendenti fuq id-doża ta' setmellanotide fuq ir-rata ta' taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demm kienu marbuta ma' żieda fit-ton simpatetiku u nstabu li jonqsu progressivament wara dożaġġ ripetut kuljum.

Vakwolazzjoni tas-cytoplasmic minima relatata mas-sustanza mhux attiva mPEG-DSPE kienet osservata fil-choroid plexus wara għoti kroniku f'firien u xadini adulti. Il-vakwolazzjoni tal-choroid plexus ma kinitx osservata f'firien ġuvenili kkurati b' setmellanotide/mPEG-DSPE minn Jiem 7 sa 55 wara t-twelid f'9.5-darbiet id-doża umana ta' mPEG-DSPE minn 3 mg ta' setmellanotide fuq bażi ta' mg/m²/kuljum.

Id-*data* disponibbli dwar il-karċinoġenicità fi ġrieden Tg.rasH2 tindika li setmellanotide/mPEG-DSPE ma jipprezentax riskju karċinoġeniku għall-pazjenti, b'marġini ta' sigurtà ta' 17 għal setmellanotide abbażi tal-AUC u marġni tad-doża ta' 16 għall-mPEG-DSPE fuq bażi ta' mg/m²/kuljum, fid-doża klinika ta' 3 mg/kuljum. Minħabba n-nuqqas ta' tħassib prokarċinoġeniku mid-*data* mhux klinika u klinika disponibbli dwar setmellanotide, ma sarx studju ta' sentejn dwar il-karċinoġenicità fil-firien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- glycerol-3-phosphoethanolamine sodium salt (mPEG-2000-DSPE)

Carmellose sodium

Mannitol

Phenol

Benzyl alcohol

Disodium edetate

Ilma għall-injezzjonijiet

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara l-ewwel użu

28 jum jew sad-data ta' meta tiskadi (skont liema minnhom tkun qabel).

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 28 jum f'temperatura ta' 2-30 °C.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, ladarba jinfetaħ, il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 28 jum f'temperatura ta' 2 °C sa 30 °C. Hiniġiet oħra ta' ħzin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friza. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Kunjetti mhux miftuħin jistgħu jinżammu f'temperatura ambjentali, li ma għandhomx jaqbu 30 °C, għal mhux aktar minn 30 jum.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-flixxkun, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett ta' ħġieġ ċar 2R tat-tip I b'ħafna doži b'tapp tal-bromobutyl u għatu tal-aluminju.

Pakketti ta':

- Kunjett wieħed ta' ħafna doži.
- 10 kunjetti ta' ħafna doži.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

IMCIVREE għandu jitneħħa mill-frigġ madwar 15-il minuta qabel ma jingħata. Inkella, il-pazjenti jistgħu jsaħħnu l-prodott qabel l-għoti billi jremblu l-kunjett bil-mod bejn il-pali ta' idejhom għal 60 sekonda.

IMCIVREE għandu jiġi spezzjonat qabel kull injezzjoni, u s-soluzzjoni m'għandhiex tintuża jekk tkun imċajpra jew ikun fiha frak.

Jekk IMCIVREE ikun espost għal temperaturi >30 °C, għandu jintrema u ma jintużax. Dejjem uża siringa ġdida għal kull injezzjoni biex tevita l-kontaminazzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1564/0001

EU/1/21/1564/0002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta 'Lulju 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott.

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara *Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2*).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IMCIVREE 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni
setmelanotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 10 mg ta' setmelanotide f' 1 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mPEG-2000-DSPE, carmellose sodium, mannitol, phenol, benzyl alcohol, disodium edetate, ilma għall-injezzjoni, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett wieħed b'ħafna dozi (1 ml).
10 kunjetti b'ħafna dozi (1 ml).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu taħt il-gilda.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Kunjett mhux miftuħ
Aħžen fi frigg.

Wara li tiftaħ
Tahżinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Armi wara 28 jum.
Data ta' ftuħ:

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IMCIVREE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN

NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

IMCIVREE 10 mg/ml injezzjoni
setmelanotide
Għall-użu SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Kunjett b'ħafna doži (1ml)

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

IMCIVREE 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni setmelanotide

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum IMCIVREE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IMCIVREE
3. Kif għandek tuża IMCIVREE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen IMCIVREE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum IMCIVREE u għalxiex jintuża

IMCIVREE fih is-sustanza attiva setmelanotide. Jintuża f'adulti u fi tfal ta' 6 snin u aktar, sabiex jikkura l-obezià kkawżata minn ċerti kundizzjonijiet ġenetiċi li jaffettwaw kif il-moħħ jikkontrolla l-guħ.

Il-kundizzjonijiet ġenetiċi li din il-mediċina tfejjaq huma:

- Sindrome ta' Bardet-Biedl (BBS)
- POMC (pro-opiomelanocortin) nuqqas ta' obezià
- PCSK1 (proteina convertase subtilisin/kexin tip 1) nuqqas ta' obezià
- Defiċjenza ta' LEPR (riċettur ta' leptin), obezià.

Il-persuni b'dawn il-kundizzjonijiet huma neqsin minn ċerti sustanzi naturali involuti fil-kontroll tal-aptit jew ta' dawn is-sustanzi ma jaħdmux kif suppost. Dan iżid il-livelli tal-guħ u jwassal għall-obezià. Il-mediċina tgħin biex tregġa' lura l-kontroll tal-aptit u tnaqqas is-sintomi tal-kundizzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IMCIVREE

Tużax IMCIVREE

- jekk inti allergiku għal setmelanotide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża IMCIVREE

Qabel ma tibda u waqt il-kura b'din il-medicina t-tabib tieghek ghandu jeżamina l-ġilda tieghek għal kwalunkwe marka jew żoni skuri. Waqt li tkun qed tuża din il-medicina jista' jkollok aktar marki jew irqajja' skuri fuq il-ġilda tieghek. Kontroll qabel ma tibda l-kura se jgħinek tidentifika xi marki godda li jidhru ladarba tkun użajt din il-medicina.

Huwa komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10) għal pazjenti rġiel li jkollhom erezzjonijiet spontanzi tal-pene meta jużaw din il-medicina. Jekk erezzjoni ddum aktar minn 4 sigħat, jekk jogħġbok ara tabib b'urgenza. Erezzjonijiet fit-tul (prijażimu) jistgħu jnaqqas il-kapaċità tieghek li jkollok erezzjonijiet fil-futur jekk ma jkunux ikkurati.

Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 6 snin minhabba li m'hemmx informazzjoni dwar l-użu fit-tfal taħt din l-età.

Medicini oħra u IMCIVREE

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tieħu din il-medicina.

Mhuwiex rakkomandat l-użu ta' IMCIVREE meta tkun tqila jew waqt li qed tipprowa toħroġ tqila, minhabba li ma gietx studjata f'nisa tqal. Telf ta' piż matul it-tqala jista' jagħmel ħsara lit-tarbija.

Kellem lit-tabib tieghek qabel tieħu din il-medicina jekk qed tredda'. It-tabib tieghek se jiddiskuti mieghek il-benefiċċji u r-riskji tat-teħid ta' IMCIVREE waqt dan iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina m'għandu jkollha l-ebda effett fuq il-ħila tieghek biex issuq jew thaddem magni.

IMCIVREE fih benzyl alcohol

Din il-medicina fiha 10 mg ta' benzyl alcohol f'kull 1 ml li huwa ekwivalenti għal 1 mg għal kull mg tad-doża tieghek.

Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek jekk inti tqila jew qed tredda'. Dan minhabba li benzyl alcohol jista' jakkumula fil-ġisem tieghek u jista' jikkawża effetti sekondarji (magħrufa bħala "aċidożi metabolika").

Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek għal parir jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliwi. Dan minhabba li benzyl alcohol jista' jakkumula fil-ġisem tieghek u jista' jikkawża effetti sekondarji (magħrufa bħala "aċidożi metabolika").

IMCIVREE fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża IMCIVREE

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

IMCIVREE jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda, darba kuljum, fil-bidu tal-ġurnata. Il-medicina hija għall-użu fit-tul.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar id-doża t-tajba li għandek tinjetta.

Obeżità minhabba defiċjenza ta' pro-opiomelanocortin, obeżità minhabba defiċjenza ta' proprotein convertase subtilisin/kexin tip 1 u obeżità minhabba defiċjenza ta' riċettur ta' leptin.

Fl-adulti u fit-tfal minn 12-il sena 'l fuq, id-doži rakkomandati huma kif ġej:

Ġimgħa tal-kura	Doża ta' kuljum f'mg	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħat 1-2	1 mg darba kuljum	0.1 mL darba kuljum
Ġimgħa 3 u 'l quddiem	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli	2.5 mg darba kuljum	0.25 mL darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli	3 mg darba kuljum	0.3 mL darba kuljum

Fit-tfal ta' bejn is-6 sa <12-il sena, id-doži rakkomandati huma kif ġej:

Ġimgħa tal-kura	Doża ta' kuljum f'mg	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħat 1-2	0.5 mg darba kuljum	0.05 ml darba kuljum
Ġimgħat 3-5	1 mg darba kuljum	0.1 ml darba kuljum
Ġimgħa 6 u 'l quddiem	2 mg darba kuljum	0.2 ml darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli	2.5 mg darba kuljum	0.25 ml darba kuljum

F'pazjenti b'mard tal-kliewi ħafif jew moderat, m'hemmx bżonn ta' tibdil fir-kors tad-dożaġġ.

Għal **adulti u tfal ta' 12-il sena sa 17-il sena** b'indeboliment tal-kliewi sever, id-doži rakkomandati huma li ġejjin:

Ġimgħa tat-trattament	Doża ta' kuljum f'mg	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħat 1-2	0.5 mg darba kuljum	0.05 ml darba kuljum
Ġimgħa 3 u 'l quddiem (jekk l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli)	1 mg darba kuljum	0.1 ml darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli	2 mg darba kuljum	0.2 ml darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli	2.5 mg darba kuljum	0.25 ml darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli	3 mg darba kuljum	0.3 ml darba kuljum

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża tal-bidu ta' 0.5 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 0.25 mg (0.025 ml). Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 0.25 mg darba kuljum jkunu aċċettabbli, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Wara d-doża tal-bidu, jekk l-effetti sekondarji tad-doża sussegwenti ma jkunux aċċettabbli, id-doża se titnaqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk l-effetti sekondarji tad-doża mnaqqa jkunu tollerati sew, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 3 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 2.5 mg u inti tkompli tieħu din id-doża.

Għat-tfal ta' 6 snin sa inqas minn 12-il sena b'indeboliment tal-kliewi sever, id-doži rakkomandati huma li ġejjin:

Ġimgħa tat-trattament	Doża ta' kuljum f'mg	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħat 1-2	0.25 mg darba kuljum	0.25 ml darba kuljum

Ġimgħat 3-5 (jekk l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli)	0.5 mg darba kuljum	0.05 ml darba kuljum
Ġimgħa 6 u 'l quddiem (jekk l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli)	1 mg darba kuljum	0.1 ml darba kuljum
Jekk id-doża mhijiex biżżejjed u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli)	2 mg darba kuljum	0.2 ml darba kuljum

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża tal-bidu ta' 0.25 mg ma jkunux aċċettabbli, it-trattament għandu jitwaqqaf.

Wara d-doża tal-bidu, jekk l-effetti sekondarji tad-doża sussegwenti ma jkunux aċċettabbli, id-doża se titnaqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk l-effetti sekondarji tad-doża mnaqqsa jkunu ttollerati sew, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 2 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 1 mg u inti tkompli tiegħu din id-doża.

Sindrome ta' Bardet-Biedl

Fl-adulti u fit-tfal minn 16-il sena 'l fuq, id-doži rakkomandati huma kif ġej:

Ġimgħa tal-kura	Doża ta' kuljum f'mg	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħat 1-2	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum
Ġimgħa 3 u 'l quddiem (jekk l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli)	3 mg darba kuljum	0.3 mL darba kuljum

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża tal-bidu ta' 2 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 1 mg (0.1 mL). Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 1 mg darba kuljum jkunu aċċettabbli, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Wara d-doża tal-bidu, jekk l-effetti sekondarji tad-doża sussegwenti ma jkunux aċċettabbli, id-doża se titnaqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk l-effetti sekondarji tad-doża mnaqqsa jkunu ttollerati sew, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 3 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 2 mg u inti tkompli tiegħu din id-doża.

Għat-tfal ta' 6 snin sa inqas minn 16-il sena, id-doži rakkomandati huma kif ġej:

Ġimgħa tal-kura	Doża ta' kuljum f'mg	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħa 1	1 mg darba kuljum	0.1 mL darba kuljum
Ġimgħa 2 (jekk l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli)	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum
Ġimgħa 3 u 'l quddiem (jekk l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli)	3 mg darba kuljum	0.3 mL darba kuljum

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża tal-bidu ta' 1 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 0.5 mg (0.05 mL). Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 0.5 mg jkunu aċċettabbli, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Wara d-doża tal-bidu, jekk l-effetti sekondarji tad-doża sussegwenti ma jkunux aċċettabbli, id-doża se titnaqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk l-effetti sekondarji tad-doża mnaqqsa jkunu ttollerati sew, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 3 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 2 mg u inti tkompli tiegħu din id-doża.

F'pazjenti b'mard tal-kliewi ħafif jew moderat, m'hemmx bżonn ta' tibdil fir-kors tad-dożaġġ

Għal **adulti u tfal ta' 16-il sena sa 17-il sena** b'indeboliment tal-kliewi sever, id-doži rakkomandati huma li ġejjin:

Ġimgħa tal-kura	Doża ta' kuljum f'mg	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħat 1-2	0.5 mg darba kuljum	0.05 mL darba kuljum
Ġimgħa 3 u 'l quddiem (jekk l-effetti sekondarji jkun aċċettabbli)	1 mg darba kuljum	0.1 mL darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkun aċċettabbli	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkun aċċettabbli	2.5 mg darba kuljum	0.25 mL darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkun aċċettabbli	3 mg darba kuljum	0.3 mL darba kuljum

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża tal-bidu ta' 0.5 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 0.25 mg (0.025 mL). Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 0.25 mg darba kuljum jkun aċċettabbli, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Wara d-doża tal-bidu, jekk l-effetti sekondarji tad-doża sussegwenti ma jkunux aċċettabbli, id-doża se titnaqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk l-effetti sekondarji tad-doża mnaqqsa jkun tollerati sew, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 3 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 2.5 mg u inti tkompli tieħu din id-doża.

Għat-**tfal ta' 6 snin sa inqas minn 16-il sena** b'indeboliment tal-kliewi sever, id-doži rakkomandati huma li ġejjin:

Ġimgħa tal-kura	Doża ta' kuljum f'mg	Volum li għandu jiġi injettat
Ġimgħat 1-2	0.25 mg darba kuljum	0.025 mL darba kuljum
Ġimgħat 3-5 (jekk l-effetti sekondarji jkun aċċettabbli)	0.5 mg darba kuljum	0.05 mL darba kuljum
Ġimgħa 6 u 'l quddiem (jekk l-effetti sekondarji jkun aċċettabbli)	1 mg darba kuljum	0.1 mL darba kuljum
Jekk id-doża ma tkunx biżżejjed u l-effetti sekondarji jkun aċċettabbli	2 mg darba kuljum	0.2 mL darba kuljum

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża tal-bidu ta' 0.25 mg ma jkunux aċċettabbli, it-ttrattament għandu jitwaqqaf.

Wara d-doża tal-bidu, jekk l-effetti sekondarji tad-doża sussegwenti ma jkunux aċċettabbli, id-doża se titnaqqas għal-livell tad-doża preċedenti. Jekk l-effetti sekondarji tad-doża mnaqqsa jkun tollerati sew, it-titrazzjoni tad-doża se titkompla.

Jekk l-effetti sekondarji tad-doża ta' 2 mg ma jkunux aċċettabbli, se titnaqqas għal 1 mg u inti tkompli tieħu din id-doża.

It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja regolarment kemm qed taħdem din il-medicina; it-tabib jista' jaġġusta d-doża jekk ikun meħtieġ. Fit-tfal u fl-adolesxenti li qegħdin jikbru, l-impatt fuq it-telf tal-piż u t-tkabbir u l-iżvilupp tagħhom għandu jiġi ssorveljat.

Din il-medicina hija maħsuba għal użu fit-tul. It-twaqqif jew l-użu irregolari jista' jwassal għal tfaċċar mill-ġdid jew aggravar tas-sintomi tiegħek. Kun ċert li ssegwi mill-qrib l-iskeda ta' dożaġġ kif jgħidlek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Kif għandek tinjetta IMCIVREE

IMCIVREE jiġi injettat fis-saff xaħmi taħt il-ġilda, fl-istonku. It-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek se juruk kif tagħmel dan. Ladarba tkun tista' tinjetta lilek innifsek jew it-tifel/tifla tiegħek, tkun tista' tagħmel dan id-dar.

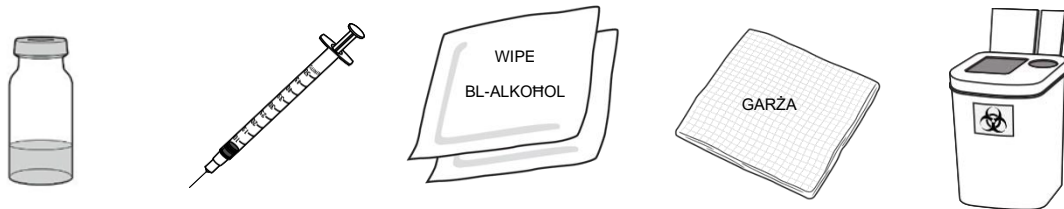
IMCIVREE għandu jiġi injettat fil-bidu tal-ġurnata tiegħek sabiex jimmassimizza t-tnaqqis fil-ġuħ meta mqajjem. IMCIVREE jista' jittiehed mingħajr ma jiġi meqjus il-hin tal-ikel.

Qabel ma tinjetta IMCIVREE, jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet li ġejjin.

Pass 1. Ipprepara għall-injezzjoni

- Aqbad l-affarijiet li jkollok bżonn u poġġihom fuq wiċċ nadif u ċatt.

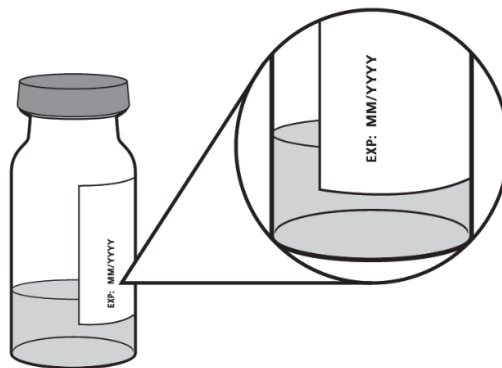
Se jkollok bżonn l-oġġetti li ġejjin li huma fornuti separatament:



- Aħsel idejk bis-sapun u l-ilma sħun.
- Iftaħ iż-2 wipes bl-alkoħol u l-garża.

Stadju 2 Eżamina l-kunjett

- Iċċekkja d-data tal-iskadenza fuq it-tikketta tal-kunjett, din tidher wara 'EXP': XX/SSSS.

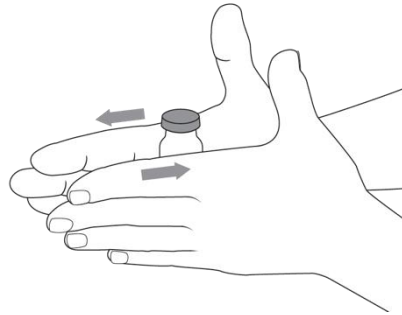


- Il-likwidu għandu jidher ċar għal kemxejn isfar.
- Tuzahx jekk:
 - id-data ta' skadenza tkun għaddiet

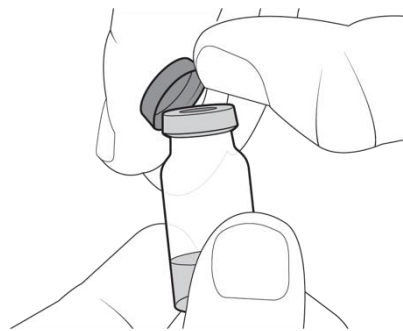
- il-likwidu huwa m'ajpar
- hemm fraq li jinsabu fil-kunjett
- l-għatu tal-plastik fuq kunjett ġdid huwa miksura jew nieqes
- il-kunjett inhażen f'temperatura aktar minn 30 C.

Pass 3. Ipprepara l-kunjett

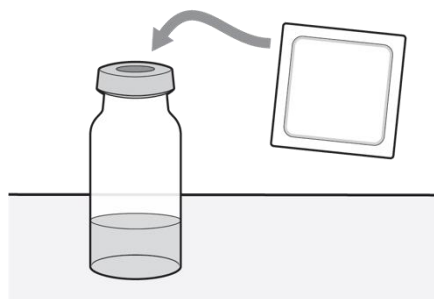
- Qabel l-użu, halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra. Dan jista' jsir billi l-kunjett jitneħħa mill-frigg 15-il minuta qabel l-injezzjoni jew billi trembel il-kunjett bil-mod bejn il-pali ta' jdejg għal 60 sekonda.
- Tużax ilma sħun, microwave jew taġmir ieħor biex issaħħan il-kunjett
- Thawwadx il-kunjett



- Jekk tuża kunjett ġdid, neħhi t-tapp tal-plastik u armih mal-iskart domestiku tiegħek.



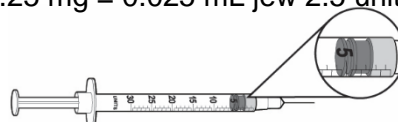
- Naddaf il-parti ta' fuq tat-tapp tal-kunjett griż b'wipes bl-alkoħol. Armi l-wipe bl-alkoħol użat fl-iskart domestiku tiegħek.
- Tneħħix it-tapp tal-kunjett



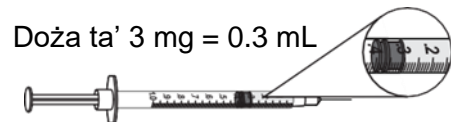
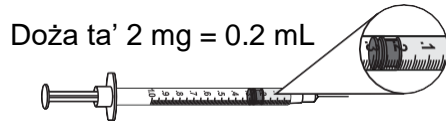
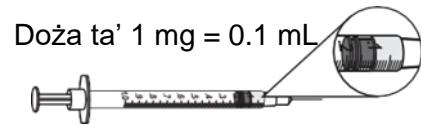
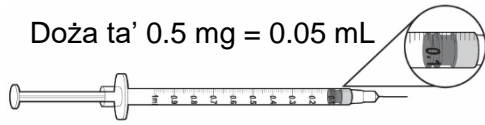
Pass 4. Ipprepara s-siringa

- Għal dożi ta' 0.25 mg (0.025 mL jew 2.5 unitajiet), uża siringa ta' 0.3 ml b'żidiet ta' nofs (0.5) unità u labra ta' gauge 29 sa 31 b'tul ta' 6 sa 13 mm, adatta għal injezzjoni taħt il-ġilda.

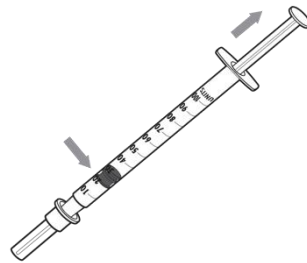
Doża ta' 0.25 mg = 0.025 mL jew 2.5 unitajiet



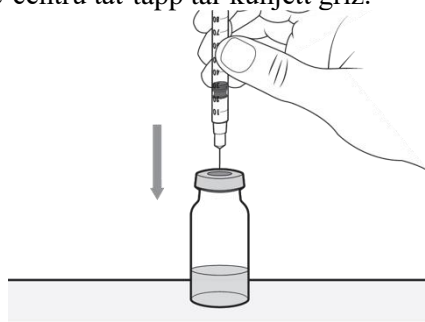
- Għal doži ta' 0.5 mg sa 3 mg (0.05 mL sa 0.3 mL), uża siringa ta' 1 mL b'zidiet fid-dożaġġ ta' 0.01 mL u labra ta' gauge 28 sa 29 b'tul ta' 6 sa 13 mm, adatta għal injezzjoni taħt il-ġilda.



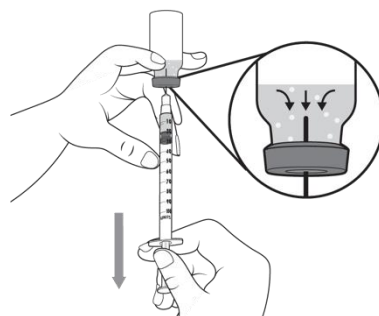
- Żomm l-għatu protettiv tal-labra fejn hu u iġbed il-planger biex timla s-siringa bl-arja ugwali għall-ammont tal-mediċina li għandha tintuża.



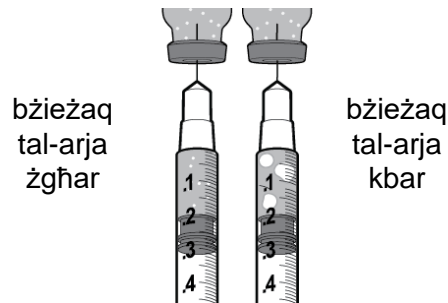
- Nehhi t-tapp tal-labra mis-siringa. Iġbed l-għatu minnufih u lil hinn minn ġismek.
- Poġġi l-kunjett wieqaf u fuq wiċċ ċatt. Żomm is-siringa u poġġiha direttament fuq il-kunjett. Dahhal il-labra minnufih fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett griż.



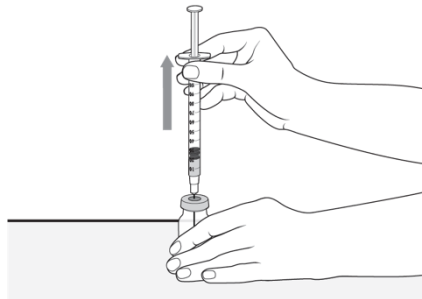
- Aghfas il-planger 'l isfel biex tinjetta l-arja mis-siringa fil-kunjett.
- Mingħajr ma tneħhi l-labra, dawwar il-kunjett bil-mod rasu 'l isfel.
 - Kun żgur li l-ponta tal-labra tkun kompletament fil-likwidu tal-mediċina u mhux fl-arja 'l fuq mil-likwidu



- Iġbed il-plaġer lura bil-mod biex timla s-siringa bil-medicina bl-ammont meħtieġ għad-doża tiegħek. Meta tkejjel id-doża tiegħek, kun ċert li taqra l-unitajiet li jibdedw l-eqreb mit-tarf għat-tapp tal-lastku iswed.
- Żomm il-labra fil-kunjett u cċekkja għal xi bżieżaq tal-arja kbar fis-siringa.



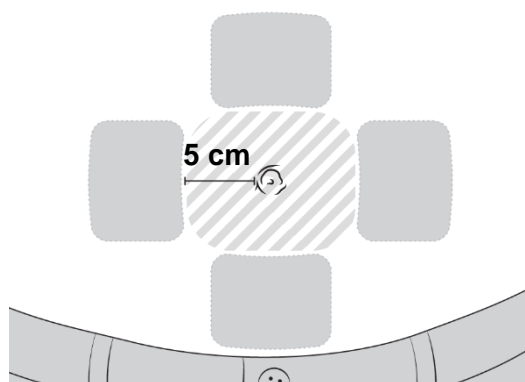
- Jekk tara l-bżieżaq tal-arja dawn jeħtieġ li jitneħħew mis-siringa. Biex tneħhi:
 - Miss bil-mod in-naħa ta' fuq tas-siringa b'subgħajk biex iċċaqlaq il-bużżieqa tal-arja lejn in-naħa ta' fuq tas-siringa.
 - Battal is-siringa lura fil-kunjett
 - Segwi l-passi t'hawn fuq biex terġa' timla s-siringa tiegħek. Din id-darba, iġbed il-plaġer aktar bil-mod u ara li l-ponta tal-labra tkun dejjem kompletament fil-likwidu fil-kunjett sabiex titnaqqas il-possibbiltà ta' bżieżaq tal-arja.
- Ladarba ma jkunx hemm bżieżaq tal-arja kbar fis-siringa, poġġi l-kunjett wieqaf fuq wiċċ iebes.
- Żomm il-kunjett b'id waħda waħda u l-barrel tas-siringa bejn il-ponot ta' subgħajk ta' jdejnk l-oħra. Iġbed il-labra 'l fuq u l-barra mill-kunjett.



- Poġġi s-siringa fuq il-wiċċ iebes, kun ċert li l-labra ma tmissx il-wiċċ. Terġax tgħatti l-labra.

Pass 5. Hejji s-sit tal-injezzjoni

- Aghzel il-parti fuq l-istonku tiegħek għall-injezzjoni.
 - Biddel is-sit tal-injezzjoni kuljum.
 - Aċċerta ruħek li s-sit tal-injezzjoni jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra.
 - Tinjettax żona li tkun ħamra, minfuħa jew irritata.



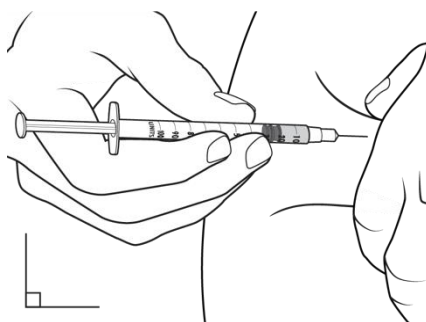
- Naddaf is-sit tal-injezzjoni tieghek bit-tieni wipe bl-alkoħol b' movimenti ċirkolari.
- Halli l-ġilda tinxfef għal madwar 10 sekondi.
- Tmissx, tressx, jew tonfoħx fuq iż-żona mnaddfa

Pass 6. Injetta IMCIVREE

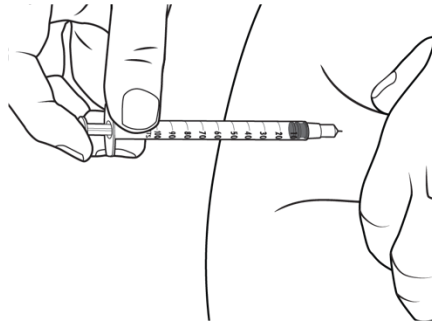
- Poġġi s-siringa bejn subgħajk il-kbir u l-werrej tal-id li tikteb biha.
- Min-naħa l-oħra, iġbed b' mod delikat madwar 5 cm tal-ġilda bejn subgħajk il-kbir u l-werrej. Kun ċert li żomm il-kemxa tal-ġilda sakemm l-injezzjoni tkun lesta.



- Żomm in-nofs tas-siringa f' angolu ta' 90° lejn il-ġilda tieghek u aghfas il-labra minnufih fis-sit tal-injezzjoni, u kun ċert li l-labra tidhol kollha
- Iżzommx jew timbottax fuq il-plaġer waqt li ddaħhal il-labra



- Billi żzomm il-barrel tas-siringa bejn subgħajk il-kbir u tan-nofs, uża subgħajk il-werrej biex timbotta l-plaġer bil-mod biex tinjetta l-medicina.



- Ghodd sa 5 wara l-injezzjoni ta' IMCIVREE biex taċċerta li l-medicina kollha tohrog mis-siringa.
- Itlaq il-ġilda maqrusa u iġbed il-labra 'l barra.
- Uża garża biex tapplika l-pessjoni bil-mod fuq is-sit tal-injezzjoni, imbagħad armi l-garża fl-iskart domestiku tiegħek.
- Poġġi s-siringa użata tiegħek fil-landa tal-oġġetti li jaqtgħu. Tarmix fl-iskart domestiku tiegħek.
- Jekk għad fadallek il-medicina fil-kunjett tiegħek, poġġi l-kunjett lura fil-kartuna u aħżen jew fil-frigġ tiegħek jew f'post sikur f'temperatura ta' inqas minn 30°C sakemm isir il-hin għad-doża li jmiss tiegħek.

Jekk tuża IMCIVREE aktar milli suppost

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tużaw IMCIVREE aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tuża IMCIVREE

Jekk tinsa tinjetta l-medicina, aqbez id-doża u injetta d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu. M'għandekx tuża doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tieqaf tuża IMCIVREE

Jekk tieqaf tuża din il-medicina l-ġuħ tiegħek jista' jirritorna u t-telf tal-piż tiegħek jista' jieqaf.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Żoni skuri jew irqajja' fuq il-ġilda tiegħek
- Uġiġħ, tbenġil jew infjammazzjoni (ħmura u/jew nefha) fis-sit tal-injezzjoni
- Thossok jew tkun ma tiflaħx (rimettar)
- Uġiġħ ta' ras
- Erezzjoni spontanja tal-pene

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Ġilda xotta, ħamra jew ħakk tal-ġilda
- Uġiġħ
- Żieda fl-ammont ta' għaraq
- Żoni skuriti jew irqajja' fuq il-ġilda tiegħek
- Leżjonijiet fuq il-ġilda tiegħek
- Telf ta' xagħar
- Thossok għajjen/a
- Thossok bla saħħa
- Ħalq xott
- Indigestjoni

- Dijarea
- Thossok stitiku
- Uġiġh fl-istonku
- Thossok stordut
- Żieda fl-erezzjonijiet tal-pene
- Diffikultà biex torqod
- Thossok dipress
- Bidla fit-tqanqil sesswali
- Żieda fix-xewqa sesswali
- Neoplażma tal-ġilda
- Uġiġh fid-dahar
- Bughawwieġ
- Uġiġh fid-dirġhajj jew fir-riglejn
- Fwawar ta' shana
- Vertigo

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Ponot kannella jew nemex fuq il-ġilda tiegħek
- Ħmura tal-ġilda
- Raxx
- Linji jew strixxi fuq il-ġilda tiegħek
- Bidla fil-kulur tax-xagħar
- Ibbuzzar fuq il-ġilda
- Infjammazzjoni tal-ġilda
- Bidliet fil-kulur tad-dwiefer jew tax-xfar
- Uġiġh fis-sider
- Sensittività għas-shana u għall-kesħa
- Ħakk fis-sit tal-injezzjoni
- Tertir ta' bard
- Thoss il-bard
- Thoss is-shana
- Ħanek bla kulur
- Nefha fl-istonku
- Żieda fil-bżieq
- Gass
- Ħruq ta' stonku
- Ngħas
- Żieda fis-sensittività għall-vista, il-ħoss, il-ħass, ix-xamm
- Uġiġh ta' ras tal-emigranja
- Telf jew bidla fis-sens tax-xamm
- Disturbi fit-togħma
- Ansjetà
- Bidla fil-burdata
- Disturb tal-eġakulazzjoni
- Inabbiltà ta' mara li tikseb jew iżzomm it-tqanqil sesswali
- Sensittività jew skumdità ġenitali
- Tnaqqis fix-xewqa sesswali
- Disturb fil-ġenitali femminili
- Burdata dipressa
- Disturb fl-irqad
- Neoplasma tal-ġhajnejn
- Ħmar il-lejl
- Għazza çatta u kkulurita fuq il-ġilda tiegħek
- Uġiġh fil-ġogi
- Titwib
- Sogħla
- Imnieher inixxi

- Uġiġh fil-muskoli jew l-ġhadam tas-sider
- Telf tal-kulur fil-parti bajda tal-ġhajnejn
- Sfurija tal-ġhajnejn

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen IMCIVREE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

IMCIVREE għandu jinħażen fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C sad-data ta' skadenza fuq il-kartuna. Inkella, IMCIVREE jista' jinżamm f'temperatura tal-kamra, mhux iktar shuna minn 30 °C, għal mhux aktar minn 30 jum jew sad-data ta' skadenza, skont liema minnhom tiġi l-ewwel. Aħżen il-kunjetti kollha (anki dawk li ftaħt) fil-kartuna oriġinali biex jiproteġihom mid-dawl. Wara li tuża kunjett, armi wara 28 jum.

Tagħmilx din il-medicina fil-friza.

Jekk IMCIVREE huwa espost għal temperaturi oġhla minn 30 °C tużax u armi skont il-linji gwida lokali. Tużax din il-medicina jekk tinnotta frak fil-wieċ jew jekk tkun imċajpra.

Dejjem uża siringa ġdida għal kull injezzjoni.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IMCIVREE

- Is-sustanza attiva hi setmelanotide. Kull kunjett b'ħafna dozi fih 10 mg ta' setmelanotide f'1 ml ta' soluzzjoni.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- benzyl alcohol (ara sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tuża IMCIVREE)
- N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- glycerol-3-phosphoethanolamine sodium salt (mPEG-2000-DSPE)
- Carmellose sodium (ara sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tuża IMCIVREE)
- Mannitol
- Phenol
- Disodium edetate (ara sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tuża IMCIVREE)
- Ilma għall-injezzjonijiet
- Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
- Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Kif jidher IMCIVREE u l-kontenut tal-pakkett

IMCIVREE huwa soluzzjoni ċara, mingħajr kulur għal kemxejn taġti fil-kulur.

Din il-medicina tiġi f'kunjetti ċari tal-ħġieġ b'tapp u għata, li fihom 1 mL ta' soluzzjoni għall-

injezzjoni.

IMCIVREE huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wiehed jew 10 kunjetti b'hafna dozi. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29,

1043NX Amsterdam,

L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.