

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMCIVREE 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 10 mg setmelanotydu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 ml roztworu zawiera 10 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych — patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór przejrzysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do nieznacznie zabarwionego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt IMCIVREE jest wskazany do leczenia otyłości i kontroli uczucia głodu u osób dorosłych i dzieci od 4 lat z nabytą otyłością podwzgórzową (aHO) spowodowaną uszkodzeniem podwzgórza lub upośledzeniem jego czynności.

Produkt IMCIVREE jest wskazany do leczenia otyłości i kontroli uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych zespołowi Bardeta-Biedla (BBS), u osób dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat.

Produkt IMCIVREE jest wskazany do leczenia otyłości i kontroli uczucia głodu związanemu z potwierdzoną w badaniach genetycznych bialleliczną mutacją typu „utrata funkcji” skutkującą niedoborem proopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub biallelicznemu niedoborowi receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem IMCIVREE powinno być przepisywane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu rzadkich postaci otyłości wynikającej z zaburzeń genetycznych lub uszkodzenia podwzgórza.

Dawkowanie

Nabyta otyłość podwzgórzowa

Dorośli i dzieci w wieku od 6 lat

Należy przestrzegać schematu zwiększania dawki w tabeli 1. W trakcie dostosowywania dawki jej poziom można zwiększać lub zmniejszać w zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkt 4.4) i odpowiedzi klinicznej. W razie potrzeby dawkę można zmniejszyć do 0,25 mg.

Tabela 1. Dostosowanie dawki u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat

Tydzień	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tydzień 1	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 2 (jeśli dawka 0,5 mg jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 3 (jeśli dawka 1,0 mg jest dobrze tolerowana)	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Tydzień 4 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	3 mg raz na dobę	0,3 ml raz na dobę

Dzieci w wieku od 4 do poniżej 6 lat

Należy przestrzegać schematu zwiększania dawki w tabeli 2 na podstawie masy ciała pacjenta. W trakcie dostosowywania dawki jej poziom można zwiększać lub zmniejszać w zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkt 4.4) i odpowiedzi klinicznej. W razie potrzeby dawkę można zmniejszyć do 0,25 mg.

Tabela 2. Dostosowanie dawki u dzieci w wieku od 4 do poniżej 6 lat

Masa ciała pacjenta/tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
<20 kg		
Tydzień 1	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 2 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1,5 mg raz na dobę	0,15 ml raz na dobę
20–<25 kg		
Tydzień 1	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 2 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 3 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1,5 mg raz na dobę	0,15 ml raz na dobę
Tydzień 4 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
25–<30 kg		
Tydzień 1	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 2 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 3 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1,5 mg raz na dobę	0,15 ml raz na dobę
Tydzień 4 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Tydzień 5 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2,5 mg raz na dobę	0,25 ml raz na dobę
≥30 kg		
Tydzień 1	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę

Masa ciała pacjenta/tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tydzień 2 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 3 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Tydzień 4 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	3 mg raz na dobę	0,3 ml raz na dobę

Niedobór POMC, w tym PCSK1, i niedobór LEPR

Osoby dorosłe i dzieci w wieku od 12 lat

U osób dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Po upływie 2 tygodni, jeśli setmelanotyd jest dobrze tolerowany (patrz punkt 4.4), dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na dobę (tabela 3). Jeśli zwiększona dawka nie jest tolerowana, pacjenci mogą w dalszym ciągu stosować dawkę 1 mg raz na dobę.

Jeśli u dorosłych pacjentów pożądane jest dodatkowe zmniejszenie masy ciała, dawka może być zwiększona do 2,5 mg raz na dobę. Jeśli dawka 2,5 mg jest dobrze tolerowana, dawkę można zwiększyć do 3 mg raz na dobę (tabela 3).

U pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat, jeśli masa ciała pozostaje powyżej 90. percentylu w przypadku stosowania dawki 2 mg raz na dobę i pożądane jest dodatkowe zmniejszenie masy ciała, dawka może być zwiększona do 2,5 mg, przy czym maksymalna dawka dobową wynosi 3 mg (tabela 3).

Tabela 3. Dostosowanie dawki u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat

Tydzień	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	2,5 mg raz na dobę	0,25 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	3 mg raz na dobę	0,3 ml raz na dobę

Dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat

U dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Jeśli po 2 tygodniach dawka jest tolerowana, możliwe jest jej zwiększenie do 1 mg raz na dobę. Jeśli zwiększona dawka nie jest tolerowana, dzieci mogą w dalszym ciągu stosować dawkę 0,5 mg raz na dobę. Jeśli po 2 tygodniach dawka 1 mg jest tolerowana, możliwe jest jej zwiększenie do 2 mg raz na dobę. Jeśli masa ciała pozostaje powyżej 90. percentylu w przypadku stosowania dawki 2 mg raz na dobę i pożądane jest dodatkowe zmniejszenie masy ciała, dawka może być zwiększona do 2,5 mg raz na dobę (tabela 4).

Tabela 4. Dostosowanie dawki u dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat

Tydzień	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tygodnie 3–4	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 5 i kolejne	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	2,5 mg raz na dobę	0,25 ml raz na dobę

Dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat

U dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat należy przestrzegać schematu zwiększania dawki w tabeli 5.

U dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Jeśli dawka początkowa 0,5 mg nie jest tolerowana, dawkę należy zmniejszyć do 0,25 mg (0,025 ml) raz na dobę. Jeśli dawka 0,25 mg raz na dobę jest tolerowana, należy kontynuować zwiększanie dawki.

Tabela 5. Dostosowanie dawki u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat

Masa ciała pacjenta/tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
<20 kg		
Tydzień 1 i kolejne	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
20–<30 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
30–<40 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tygodnie 3–4 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 5 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1,5 mg raz na dobę	0,15 ml raz na dobę
≥40 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tygodnie 3–4 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tygodnie 5–6 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1,5 mg raz na dobę	0,15 ml raz na dobę
Tygodnie 7–8 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Tydzień 9 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2,5 mg raz na dobę	0,25 ml raz na dobę

Zmniejszanie masy ciała i kontrola uczucia głodu za pomocą setmelanotydu utrzymują się, dopóki leczenie jest stosowane bez przerw. W przypadku przerwania leczenia lub nieprzestrzegania schematu dawkowania objawy otyłości i (lub) uczucia głodu związane z niedoborem POMC i LEPR powrócą.

Zespół Bardeta-Biedla

Dorośli i dzieci w wieku od 16 lat

U pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 16 lat należy przestrzegać schematu zwiększania dawki w tabeli 6.

Tabela 6. Dostosowanie dawki u dorosłych i dzieci w wieku od 16 lat

Tydzień	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne (jeśli dawka 2 mg raz na dobę)	3 mg raz na dobę	0,3 ml raz na dobę

jest dobrze tolerowana)		
-------------------------	--	--

Jeśli dawka początkowa 2 mg nie jest tolerowana, należy zmniejszyć dawkę do 1 mg (0,1 ml) raz na dobę. Jeśli dawka 1 mg raz na dobę jest tolerowana, należy kontynuować zwiększanie dawki.

Jeśli po podaniu dawki początkowej, kolejna dawka nie jest tolerowana, należy zmniejszyć wielkość dawki do poprzedniego poziomu. Jeśli zmniejszona dawka jest tolerowana, należy kontynuować zwiększanie dawki.

Dzieci w wieku od 6 do poniżej 16 lat

U pacjentów w wieku od 6 do poniżej 16 lat należy przestrzegać schematu zwiększania dawki w tabeli 7.

Tabela 7. Dostosowanie dawki u dzieci w wieku od 6 do poniżej 16 lat

Tydzień	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tydzień 1	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 2 (jeśli dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne (jeśli dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	3 mg raz na dobę	0,3 ml raz na dobę

Jeśli dawka początkowa 1 mg nie jest tolerowana, należy zmniejszyć dawkę do 0,5 mg (0,05 ml) raz na dobę. Jeśli dawka 0,5 mg raz na dobę jest tolerowana, należy zwiększyć dawkę do 1 mg raz na dobę i kontynuować zwiększanie dawki.

Jeśli po podaniu dawki początkowej, kolejna dawka nie jest tolerowana, należy zmniejszyć wielkość dawki do poprzedniego poziomu. Jeśli zmniejszona dawka jest tolerowana, należy kontynuować zwiększanie dawki.

Dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat

U dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat należy przestrzegać schematu zwiększania dawki w tabeli 8.

U dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Jeśli dawka początkowa 0,5 mg nie jest tolerowana, dawkę należy zmniejszyć do 0,25 mg (0,025 ml) raz na dobę. Jeśli dawka 0,25 mg raz na dobę jest tolerowana, należy kontynuować zwiększanie dawki.

Tabela 8. Dostosowanie dawki u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat

Masa ciała pacjenta/tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
<20 kg		
Tydzień 1 i kolejne	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
20–<30 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
30–<40 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tygodnie 3–4 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 5 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest	1,5 mg raz na dobę	0,15 ml raz na dobę

Masa ciała pacjenta/tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
dobrze tolerowana)		
≥40 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tygodnie 3–4 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tygodnie 5–6 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1,5 mg raz na dobę	0,15 ml raz na dobę
Tygodnie 7–8 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Tydzień 9 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	2,5 mg raz na dobę	0,25 ml raz na dobę

Zmniejszanie masy ciała i kontrola uczucia głodu za pomocą setmelanotydu utrzymują się, dopóki leczenie jest stosowane bez przerw. W przypadku przerwania leczenia lub nieprzestrzegania schematu dawkowania objawy otyłości i(lub) uczucia głodu związane z BBS powrócą.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć kolejną planową dawkę dobową zgodnie ze schematem dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku pacjentów z niedoborem POMC, PCSK1 lub LEPR albo z BBS i łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2) nie jest konieczne dostosowanie dawki.

W przypadku pacjentów z aHO i łagodnym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z aHO i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2) należy przestrzegać schematu zwiększania dawki dla pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Dorośli i dzieci w wieku od 12 lat (niedobór POMC, w tym PCSK1, niedobór LEPR lub aHO) lub od 16 lat (BBS) z ciężkim zaburzeniem czynności nerek

Należy przestrzegać schematu zwiększania dawki w tabeli 9. W trakcie dostosowywania dawki jej poziom można zwiększać lub zmniejszać w zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkt 4.4) i odpowiedzi klinicznej. W razie potrzeby dawkę można zmniejszyć do 0,25 mg.

Tabela 9. Dostosowanie dawki u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat (niedobór POMC, w tym PCSK1, niedobór LEPR lub aHO) lub od 16 lat (BBS) z ciężkim zaburzeniem czynności nerek

Tydzień	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne (jeśli dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	2,5 mg raz na dobę	0,25 ml raz na dobę

Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	3 mg raz na dobę	0,3 ml raz na dobę
--	------------------	--------------------

Dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat (niedobór POMC, w tym PCSK1, niedobór LEPR lub aHO) lub od 6 do poniżej 16 lat (BBS) z ciężkim zaburzeniem czynności nerek

Należy przestrzegać schematu zwiększania dawki w tabeli 10. W trakcie dostosowywania dawki jej poziom można zwiększać lub zmniejszać w zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkt 4.4) i odpowiedzi klinicznej. Jeśli dawka początkowa 0,25 mg nie jest tolerowana, leczenie należy przerwać.

Tabela 10. Dostosowanie dawki u dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat (niedobór POMC, w tym PCSK1, niedobór LEPR lub aHO) lub od 6 do poniżej 16 lat (BBS) z ciężkim zaburzeniem czynności nerek

Tydzień	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	0,25 mg raz na dobę	0,025 ml raz na dobę
Tydzień 3–4 (jeśli dawka 0,25 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 5 i kolejne (jeśli dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę

Dzieci w wieku poniżej 6 lat z ciężkim zaburzeniem czynności nerek

Setmelanotydu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 6 lat z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W trakcie dostosowywania dawki jej poziom można zwiększać lub zmniejszać w zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkt 4.4) i odpowiedzi klinicznej (tabela 11), a pacjentów należy dokładnie monitorować. Jeśli dawka początkowa 0,25 mg nie jest tolerowana, leczenie należy przerwać.

Tabela 11. Dostosowanie dawki u dzieci w wieku poniżej 6 lat z ciężkim zaburzeniem czynności nerek

Masa ciała pacjenta/tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
<20 kg		
Tydzień 1 i kolejne	0,25 mg raz na dobę	0,025 ml raz na dobę
20–<30 kg		
Tygodnie 1–2	0,25 mg raz na dobę	0,025 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,25 mg jest dobrze tolerowana)	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
30–<40 kg		
Tygodnie 1–2	0,25 mg raz na dobę	0,025 ml raz na dobę
Tygodnie 3–4 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,25 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tydzień 5 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
≥40 kg		
Tygodnie 1–2	0,25 mg raz na dobę	0,025 ml raz na dobę
Tygodnie 3–4 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,25 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tygodnie 5–6 (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 0,5 mg raz na dobę jest	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę

dobrze tolerowana)		
Tydzień 7 i kolejne (jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 1 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana)	1,5 mg raz na dobę	0,15 ml raz na dobę

Setmelanotydu nie badano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Setmelanotydu nie należy podawać pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Setmelanotydu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy podawać setmelanotydu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci (poniżej 2 lat)

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania setmelanotydu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mimo iż nie obserwowano żadnych widocznych różnic związanych z wiekiem, dane uzyskane od pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub powyżej) są niewystarczające, aby określić, czy odpowiedź u tych pacjentów jest inna niż u pacjentów młodszych. Brak dowodów wskazujących na konieczność zastosowania specjalnych środków ostrożności w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Setmelanotyd należy podawać we wstrzyknięciu raz na dobę na początku dnia (aby zmaksymalizować ograniczanie uczucia głodu w okresie po przebudzeniu) niezależnie od posiłku.

Setmelanotyd należy podawać podskórnie w brzuch, zmieniając miejsce wstrzykiwania każdego dnia.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni zostać przeszkoleni przez pracownika medycznego w zakresie właściwej techniki wstrzykiwania, co pozwoli ograniczyć ryzyko błędów podczas podawania produktu, takich jak zakłucie się igłą czy podanie niepełnej dawki. Pełne instrukcje dotyczące podawania wraz z ilustracjami zawarto w ulotce dołączonej do opakowania.

Pojemności strzykawek oraz średnice igieł, które należy używać do podawania setmelanotydu przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Pojemności strzykawek i średnice igieł do podawania wg dawki setmelanotydu

Dawka setmelanotydu	Strzykawka	Średnica i długość igły
Dla dawek: 0,25 mg (0,025 ml lub 2,5 jednostki) raz na dobę	Strzykawka o pojemności 0,3 ml z przyrostami co 0,5 (pół) jednostki	Igła o średnicy 29 do 31 G i długości 6 do 13 mm
Dla dawek: 0,5 mg do 3 mg (0,05 ml do 0,3 ml) raz na dobę	Strzykawka o pojemności 1 ml z przyrostami co 0,01 ml	Igła o średnicy 28 do 29 G i długości 6 do 13 mm

Instrukcje dotyczące postępowania z produktem IMCIVREE, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie stanu skóry

Setmelanotyd ze względu na swoje działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.8 i 5.1) może prowadzić do wystąpienia uogólnionego nasilenia pigmentacji skóry i ściemnienia barwy istniejących znamion. Corocznie należy wykonywać badanie skóry na całym ciele, aby kontrolować występujące przed rozpoczęciem leczenia setmelanotydem i nowo pojawiające się w jego trakcie zmiany barwnikowe.

Monitorowanie tętna i ciśnienia krwi

U pacjentów leczonych setmelanotydem podczas każdej wizyty lekarskiej (co najmniej raz na 6 miesięcy) należy kontrolować tętno i ciśnienie krwi w ramach standardowej praktyki klinicznej.

Długotrwały wzwód

W badaniach klinicznych setmelanotydu zgłaszano przypadki spontanicznego występowania wzvodu (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być poinstruowani, że w przypadku utrzymywania się wzvodu przez ponad 4 godziny należy zgłosić się po pomoc medyczną w celu uzyskania leczenia występującego priapizmu.

Depresja

W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych setmelanotydem zgłaszano przypadki depresji (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia pacjentów z depresją należy monitorować na każdej wizycie lekarskiej. Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli u pacjenta występują myśli lub zachowania samobójcze.

Pacjenci z aHO i moczówką prostą ośrodkową

U pacjentów z aHO mogą występować powiązane zaburzenia, takie jak moczówka prosta (DI) ośrodkowa / niedobór wazopresyny (AVP), które zaburzą regulację płynów oraz zwiększają ryzyko wystąpienia hipernatemii i ubytku objętości. U pacjentów z aHO i współistniejącym DI/AVP należy uważnie monitorować stężenie sodu w surowicy, bilans płynów i stan nawodnienia, szczególnie w przypadku zmian w zakresie masy ciała lub spożycia pokarmów i płynów, które mogą wystąpić w odpowiedzi na leczenie setmelanotydem. Pacjentów należy monitorować częściej w okresach zmniejszonego spożycia pokarmów i płynów, chorób współistniejących lub intensywniejszej restrykcji kalorycznej. W razie potrzeby należy dostosować dawki jednocześnie stosowanych leków.

Pacjenci z aHO i niewydolnością nadnerczy

U pacjentów z aHO mogą występować podstawowe zaburzenia podwzgórza i przysadki mózgowej, w tym wtórna niewydolność nadnerczy spowodowana upośledzonym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego.

Przed rozpoczęciem leczenia setmelanotydem u pacjentów z chorobą podwzgórza lub przysadki mózgowej w wywiadzie należy ocenić czynność nadnerczy. Pacjenci ze stwierdzoną niewydolnością nadnerczy powinni przed rozpoczęciem stosowania setmelanotydu otrzymać odpowiednie leczenie substytucyjne glikokortykoidami. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów klinicznych niewydolności nadnerczy, w tym zmęczenia, niedociśnienia, hipoglikemii, nudności i zaburzeń elektrolitowych.

U pacjentów przyjmujących setmelanotyd należy monitorować jednocześnie stosowane leki, na których działanie mogą mieć wpływ zmiany masy ciała, tempa metabolizmu, stężenia kortyzolu lub stanu odżywienia. Dawki takich leków należy dostosować zgodnie z wskazaniami klinicznymi.

Dzieci i młodzież

Lekarz zlecający leczenie powinien okresowo oceniać odpowiedź na stosowany setmelanotyd. U rosnących dzieci należy ocenić wpływ zmniejszania masy ciała na wzrost i dojrzewanie. Lekarz zlecający leczenie powinien monitorować rozwój (wzrost i masę ciała) za pomocą właściwych dla wieku i płci siatek centylowych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg alkoholu benzylowego w 1 ml. Alkohol benzylowy może wywoływać reakcje alergiczne.

Istnieje zwiększone ryzyko związane z akumulacją alkoholu benzylowego u małych dzieci (w wieku poniżej 3 lat). Pacjentów w wieku od 2 lat należy monitorować pod kątem jakichkolwiek objawów kwasicy metabolicznej (częstoskurcz, przyspieszony oddech, dezorientacja) podczas leczenia.

Pacjentkom ciężarnym lub karmiącym piersią należy przedstawić informacje o potencjalnych zagrożeniach związanych z alkoholem benzylowym jako substancją pomocniczą, gdyż może on z czasem ulegać akumulacji i prowadzić do wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek ze względu na potencjalne zagrożenia związane z alkoholem benzylowym jako substancją pomocniczą, gdyż może on z czasem ulegać akumulacji i prowadzić do wystąpienia kwasicy metabolicznej (patrz także punkt 4.2).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W badaniach *in vitro* wykazano, że setmelanotyd ma niski potencjał interakcji farmakokinetycznych związanych z transporterami cytochromu P450 (CYP) i wiązaniem z białkami osocza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania setmelanotydu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Podanie setmelanotydu ciężarnym samicom królika powodowało jednak zmniejszenie przyjmowania pokarmu przez matkę, co miało wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3).

Zapobiegawczo nie należy rozpoczynania leczenia produktem IMCIVREE podczas ciąży lub prób zajścia w ciążę, ponieważ spadek masy ciała w trakcie ciąży może powodować uszkodzenie płodu.

Jeśli pacjentka przyjmująca setmelanotyd osiągnęła stabilną masę ciała i zaszła w ciążę, należy rozważyć utrzymanie leczenia setmelanotydem, ponieważ w danych nieklinicznych nie występują żadne dowody na działanie teratogenne. Jeśli pacjentka, której masa ciała wciąż maleje, zaszła w

ciężę, należy albo przerwać leczenie setmelanotydem, albo zmniejszyć dawkę produktu, kontrolując jednocześnie zalecany w ciąży przyrost masy ciała. Lekarz prowadzący powinien u pacjentek przyjmujących setmelanotyd dokładnie monitorować masę ciała w czasie ciąży.

Pacjentki w ciąży należy pouczyć o potencjalnych zagrożeniach związanych z alkoholem benzylowym stosowanym jako substancja pomocnicza (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy setmelanotyd przenika do mleka ludzkiego. W badaniu nieklinicznym wykazano, że setmelanotyd przenika do mleka karmiących samic szczura. W osoczu karmionych osesków nie wykryto jednak oznaczalnych ilości setmelanotydu (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też wstrzymać bądź przerwać leczenie produktem IMCIVREE, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Pacjentki karmiące piersią należy pouczyć o potencjalnych zagrożeniach związanych z alkoholem benzylowym stosowanym jako substancja pomocnicza (patrz punkt 4.4).

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu setmelanotydu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt IMCIVREE nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z sennością.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstsze działania niepożądane to: zaburzenia hiperpigmentacyjne (66%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (45%), nudności (36%) oraz ból głowy (19%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w ramach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz z częstością według MedDRA, zdefiniowaną jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 13. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Znamię melanocytowe	-	Znamię dysplastyczne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Eozynofilia	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Zaburzenie apetytu, pragnienie
Zaburzenia psychiczne	-	Depresja, bezsenność, zaburzenie podniecenia	Zaburzenia snu, koszmary, libido zmniejszone

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość		
	Bardzo często	Często	Niezbędnie często
		seksualnego, libido zwiększone	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, migrena, parosmia, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	-	-	Przebarwienie twardówki
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	Zawroty głowy układowe, pochodzenia przedsionkowego
Zaburzenia naczyniowe	-	-	Uderzenie gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	Ziewanie, wyciek z nosa, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Biegunka, ból brzucha, suchość w ustach, niestrawność, zaparcia, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa. wzdęcia	Rozdęcie brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nadmierne wydzielanie śliny,
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Aminotransferaza alaninowa podwyższona	Aminotransferaza asparaginianowa podwyższona, bilirubina we krwi podwyższona, gamma-glutamylotransferaza podwyższona, enzym wątrobowy podwyższony, fosfataza alkaliczna we krwi podwyższona
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia hiperpigmentacyjne ^a	Świąd, wysypka sucha skóra, zmiany skórne, łysienie	Rumień, rozstępny skórny, nadpotliwość, lipodystrofia nabyta, pokrzywka, łuszczenie się skóry, zmiany koloru włosów, odbarwienie paznokcia, rogowacenie ciemne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Artralgia, ból pleców, mialgia	Ból mięśniowo-szkieletowy, kurcze mięśni, ból w kończynie, fosfokinaza kreatynowa we krwi podwyższona
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Samoistna erekcja prącia ^b , erekcja zwiększona ^b	Dyskomfort sromu i pochwy ^c	Zaburzenie podniecenia seksualnego u kobiety ^c , ból narządów płciowych, dyskomfort w obrębie narządów płciowych, zaburzenia narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość		
	Bardzo często	Często	Niezbędnie często
			płciowych u kobiety ^c , przeculica dotykowa narządów płciowych, bolesne miesiączkowanie ^c
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^a , zmęczenie	Astenia, ból	Nietolerancja temperatury, dreszcze

^a Termin pogrupowany (pełna lista terminów znajduje się w części „Opis wybranych działań niepożądanych”)

^b Dotyczy tylko mężczyzn

^c Dotyczy tylko kobiet

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały u 45% pacjentów leczonych setmelanotydem. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia były: rumień w miejscu wstrzyknięcia (26%), świąd w miejscu wstrzyknięcia (20%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (15%) i ból w miejscu wstrzyknięcia (15%). Reakcje te miały zwykle charakter łagodny, krótkotrwały, nie ulegały progresji i nie prowadziły do przerwania leczenia. Reakcje związane z wstrzyknięciem obejmują związane z miejscem podania zdarzenia: rumień, świąd, obrzęk, ból, stwardnienie, zasinienie, opuchliznę, krwotok, nadwrażliwość, krwiak, guzek, odbarwienie, podrażnienie, rozgrzanie, hipertrofię, grudki i pokrzywkę.

Zaburzenia hiperpigmentacyjne

Ściemnienie skóry obserwowano u 66% pacjentów leczonych setmelanotydem. Występowało ono zwykle 2 do 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia, utrzymywało się w okresie leczenia i ustępowało po przerwaniu leczenia. Takie ściemnienie skóry wynika z mechanizmu działania produktu, tj. stymulacji receptora melanokortyny 1 (MC1). Zaburzenia hiperpigmentacyjne obejmują: przebarwienia skórne, odbarwienia skórne, piegi, plamy soczewicowate, plamy, ostudę, zaburzenie pigmentacji, posłoneczne plamy soczewicowate, plamy skórne typu café au lait, pigmentację paznokci, pigmentację ust, pigmentację języka, przebarwienie dziąseł, odbarwienie dziąseł i pigmentację jamy ustnej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności i wymioty zgłaszano odpowiednio u 36% i 17% pacjentów leczonych setmelanotydem. Nudności i wymioty zwykle występowały w momencie rozpoczynania leczenia (w ciągu pierwszego miesiąca), były łagodne i nie prowadziły do przerwania leczenia. Te działania były przejściowe i nie wpływały na codzienne przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w zakresie wykonywania wstrzyknięć.

Wzwoły

Spontaniczny wzwód i wydłużony czas wzwołu zgłaszano odpowiednio u 14% i 13% pacjentów leczonych setmelanotydem; wśród tych pacjentów nie zgłaszano przypadków priapizmu (wzwołu trwającego ponad 4 godziny), wymagającego natychmiastowej oceny medycznej (patrz punkt 4.4). To działanie może wynikać ze stymulacji nerwowej receptora melanokortyny 4 (MC4).

Dzieci i młodzież

Łącznie 291 dzieci i młodzież (n = 15 w wieku od 2 do poniżej 6 lat, n = 98 w wieku od 6 do poniżej 12 lat, n = 178 w wieku od 12 do poniżej 18 lat) było eksponowanych na setmelanotyde. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych były zbliżone u pacjentów dorosłych i dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania setmelanotydu mogą obejmować nudności i wzdół. W przypadku przedawkowania należy rozpocząć odpowiednie leczenie wspomagające zgodnie z występującymi u pacjenta objawami przedmiotowymi i podmiotowymi. W przypadku przedawkowania należy regularnie — w ciągu 48 godzin bądź tak długo, jak jest to znaczące klinicznie — monitorować ciśnienie krwi i tętno.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otyłości z wyłączeniem preparatów dietetycznych, leki przeciw otyłości działające ośrodkowo, kod ATC: A08AA12

Mechanizm działania

Setmelanotyd jest selektywnym agonistą receptora MC4. Receptory MC4 w mózgu odpowiadają za regulację uczucia głodu, sytości i wydatkowania energii. W przypadku choroby spowodowanej zaburzeniem szlaku receptora MC4 związanej z niewystarczającą aktywacją receptora MC4, uważa się, że setmelanotyd przywraca aktywność szlaku receptora MC4 i zmniejsza uczucie głodu oraz wspomaga utratę masy ciała dzięki zmniejszeniu liczby przyjmowanych kalorii i zwiększeniu wydatkowanej energii.

Działanie farmakodynamiczne

Pigmentacja skóry

Setmelanotyd jest selektywnym agonistą receptora MC4, wykazującym mniejszą aktywność wobec receptora MC1. Receptor MC1 jest eksprymowany na melanocytach, a jego aktywacja prowadzi do gromadzenia się melaniny i nasilenia pigmentacji skóry niezależnie od światła ultrafioletowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Immunogenność

Rzadko wykrywano przeciwciała przeciwekowe (ADA). Natomiast często wykrywano przeciwciała przeciwko alfa-hormonowi stymulującemu melanocyty (alfa-MSH). Dane dotyczące pacjentów z niedoborem POMC, PCSK1 lub LEPR oraz z BBS są ograniczone. Nie zaobserwowano żadnych dowodów na wpływ tych przeciwciał na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nabyta otyłość podwzgórzowa

Badanie I (RM-493-040)

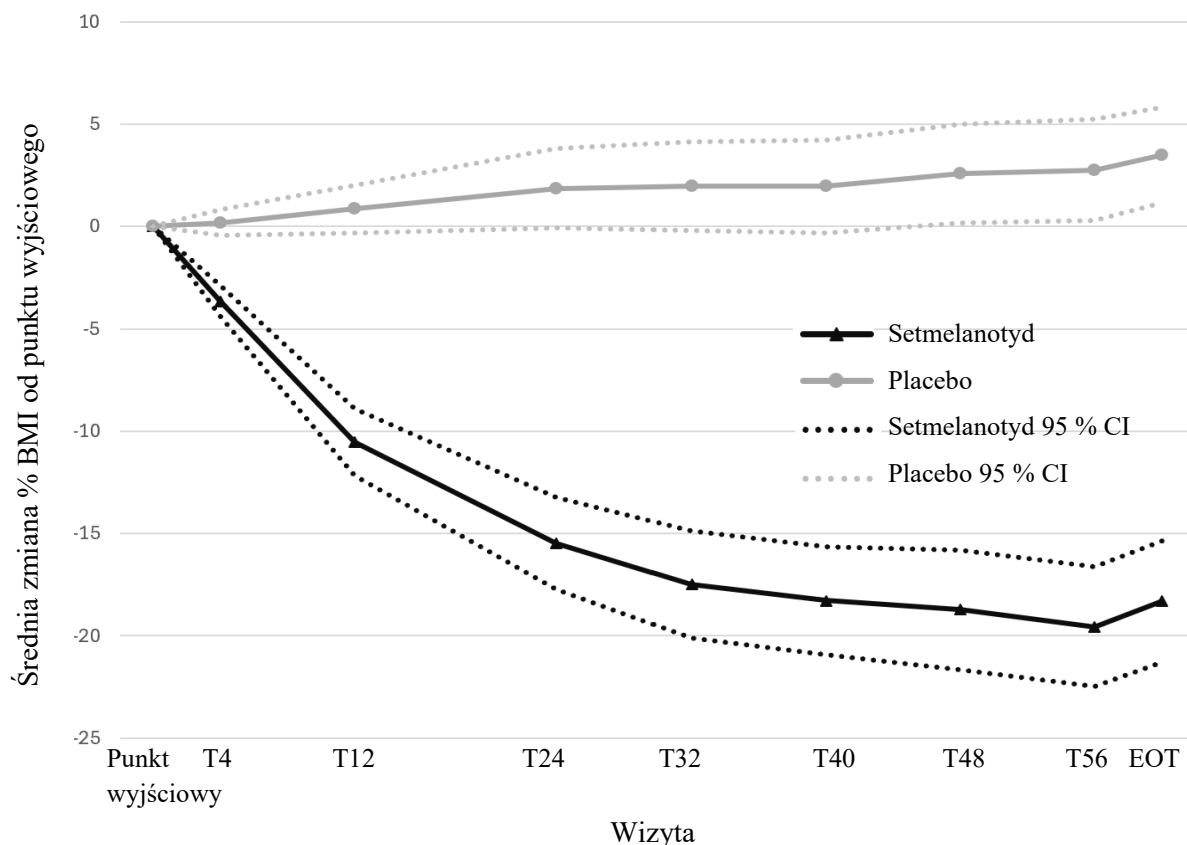
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność setmelanotydu oceniano w (maksymalnie 70-tygodniowym) randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo z udziałem pacjentów w wieku od 4 lat z rozpoznaniem aHO spowodowanej uszkodzeniem podwzgórz lub upośledzeniem jego czynności (wskaźnik masy ciała [BMI] ≥ 30 kg/m² u dorosłych; ≥ 95 . percentylu u dzieci).

Analizy skuteczności przeprowadzono u 120 kluczowych pacjentów z aHO. Po 52 tygodniach odnotowano statystycznie istotne i klinicznie znaczące zmniejszenie wartości BMI i wartości wskaźnika BMI z-score względem punktu wyjściowego w przypadku setmelanotydu w porównaniu z placebo (tabela 14 i rycina 1).

Tabela 14. Zmniejszenie BMI od wartości wyjściowej po 52 tygodniach (grupa kluczowa, zestaw do mITT)

Parametr	Statystyka	Setmelanotyd N=81	Placebo N=39
Średnia zmiana procentowa BMI			
Punkt wyjściowy	Średnia (SD)	35,73 (9,17)	36,78 (9,33)
Zmiana procentowa (%)	Średnia (SD)	-16,46 (14,03)	3,29 (6,82)
	95% CI	(-19,56; -13,37)	(1,11; 5,47)
	ANCOVA LSM (SE)	-16,51 (1,401)	3,32 (1,984)
	95% CI w przypadku LSM	(-19,26; -13,76)	(-0,57; 7,20)
	Różnica LSM (SE)	-19,83 (2,411)	
	95% CI w przypadku LSM	-24,55; -15,10	
	Różnica wartość p	< 0,0001	
Analiza pacjentów, u których doszło do zmniejszenia BMI			
Dorośli pacjenci, którzy uzyskali zmniejszenie wartości BMI o ≥5%, lub pacjenci pediatryczni, którzy uzyskali zmniejszenie wartości wskaźnika BMI-z o ≥0,2	Szacowany %	82,73	20,90
	95% CI	74,13; 91,33	8,01; 33,78
	Różnica ryzyka (SE)	62,53 (7,393)	
	95% CI w przypadku różnicy ryzyka	48,04, 77,02	
	wartość p	< 0,0001	
Pacjenci, którzy uzyskali zmniejszenie wartości BMI ≥5% od punktu wyjściowego po 52 tygodniach	Szacowany %	79,53	10,41
	95% CI	70,60; 88,47	0,75; 20,07
	Różnica ryzyka (SE)	69,07 (6,695)	
	95% CI w przypadku różnicy ryzyka	55,95; 82,19	
	wartość p	< 0,0001	
Skróty: ANCOVA=analiza kowariancji; CI= przedział ufności; LSM=średnia najmniejszych kwadratów; SD=odchylenie standardowe; mITT = zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia; SE=błąd standardowy.			

Rycina 1. Procentowa zmiana BMI w porównaniu z punktem wyjściowym dla każdej wizyty (kohorta kluczowa, zestaw do mITT)



Kwestionariusz dobowego uczucia głodu (11-punktowa skala: 0 = „w ogóle nie głodny”, 10 = „najbardziej głodny”) został wykorzystany do oceny uczucia głodu u pacjentów w wieku od 12 lat, którzy byli w stanie samodzielnie zgłaszać swoje odczucia. Po 52 tygodniach stosowanie setmelanotydu doprowadziło do istotnego zmniejszenia średniego tygodniowego wskaźnika największego/najsilniejszego dobowego uczucia głodu (LSM -2,73 w porównaniu z -1,45; $p = 0,0086$) oraz średniego dziennego wyniku oceny uczucia głodu (LSM -2,85 w porównaniu z -1,40; $p = 0,0016$) w porównaniu z placebo. W rozmowach jakościowych, pacjenci w wieku poniżej 12 lat (lub ich opiekunowie) leczeni setmelanotydem konsekwentnie zgłaszali zmniejszenie uczucia głodu.

Leczenie setmelanotydem, oprócz wpływu na utratę masy ciała i uczucie głodu, przyniosło poprawę wskaźników jakości życia, ogólną liczbową poprawę parametrów kardiometabolicznych, takich jak ciśnienie krwi, stężenie lipidów i wskaźniki glikemiczne, a także zmniejszenie obwodu talii w porównaniu placebo.

Niedobór POMC, w tym PCSK1, i niedobór LEPR

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność setmelanotydu w leczeniu niedoboru POMC i LEPR oceniano w dwóch kluczowych badaniach o takiej samej metodyce, prowadzonych przez rok metodą otwartej próby, każdorazowo z prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo okresem wycofania leczenia:

- do badania 2 (RM-493-012) włączano pacjentów w wieku od 6 lat z genetycznie potwierdzonym niedoborem POMC (w tym PCSK1);
- do badania 3 (RM-493-015) włączano pacjentów w wieku od 6 lat z genetycznie potwierdzonym niedoborem LEPR.

W obydwu badaniach u pacjentów dorosłych wartość BMI wynosiła $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Masa ciała u dzieci, zgodnie z siatkami centylowymi, leżała ≥ 95 . percentylu.

Dostosowywanie dawki następowało w okresie od 2 do 12 tygodni, po czym następował 10-

tygodniowy otwarty okres leczenia. Pacjenci, u których spadek masy ciała wynosił co najmniej 5 kg (albo co najmniej 5%, jeśli wyjściowa masa ciała wynosiła <100 kg), na zakończenie otwartego okresu leczenia kontynuowali udział w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo okresie wycofania leczenia, trwającym 8 tygodni (4 tygodnie leczenia placebo i 4 tygodnie leczenia setmelanotydem). Po okresie wycofania leczenia u pacjentów ponownie stosowano aktywne leczenie setmelanotydem w dawce terapeutycznej, które trwało do 32 tygodni. 21 pacjentów (10 w badaniu 2 i 11 w badaniu 3) otrzymywało leczenie przez co najmniej rok i zostali ujęci w analizach skuteczności.

Dodatkowe dane uzupełniające zebrano w ramach badania prowadzonego przez badacza i przedłużenia badania.

Badanie 2 (RM-493-012)

W badaniu 2 80% pacjentów z niedoborem POMC spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy, osiągając spadek masy ciała o $\geq 10\%$ po roku leczenia setmelanotydem, a 50% pacjentów z niedoborem POMC uzyskało zdefiniowaną, znaczącą klinicznie poprawę o $\geq 25\%$ we wskaźniku uczucia głodu między punktem wyjściowym a pierwszym rokiem (tabela 15).

W badaniu 2 zgłoszono istotne statystycznie i znaczące klinicznie spadki masy ciała w porównaniu z wartościami wyjściowymi o 25,6%. Zmiany odczuwania głodu oceniano za pomocą kwestionariusza dla pacjenta i opiekuna, uzupełnianego codziennie przez rok przez pacjentów wieku ≥ 12 lat, ze wskazaniem wartości „najsilniejszego odczuwanego głodu w ciągu ostatnich 24 godzin”. W badaniu 2 zgłoszono istotne statystycznie i znaczące klinicznie spadki tygodniowej średniej dla odczucia głodu w ciągu 24 godzin w porównaniu z wartościami wyjściowymi o 27,1% (tabela 16).

W przypadku wycofania leczenia u pacjentów, u których w 10-tygodniowym otwartym okresie leczenia doszło do spadku masy ciała, następował przyrost tejże masy (rycina 2), a w czasie 4 tygodni leczenia placebo rosła średnia wartość wskaźnika odczuwanego głodu.

Tabela 15. Odsetek pacjentów osiągających spadek masy ciała o co najmniej 10% i odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 25% w dobowym odczuciu głodu od punktu wyjściowego do pierwszego roku w badaniu 2

Parametr	Statystyka	
Pacjenci ze spadkiem masy ciała o co najmniej 10% po roku (N = 10)	n (%)	8 (80,0)
	90% CI ¹	(49,31, 96,32)
	Wartość p ²	<0,0001
Pacjenci z poprawą odczucia głodu o co najmniej 25% od punktu wyjściowego do pierwszego roku (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90% CI ¹	(19,29, 80,71)
	Wartość p ¹	0,0004

Uwaga: populacja do analizy obejmuje pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę wyjściową.

1 Z metody Cloppera i Pearsona (dokładnej)

2 Testowanie hipotezy zerowej: odsetek = 5%

Tabela 16. Procentowa zmiana masy ciała i odczuwanego głodu od punktu wyjściowego do pierwszego roku w badaniu 2

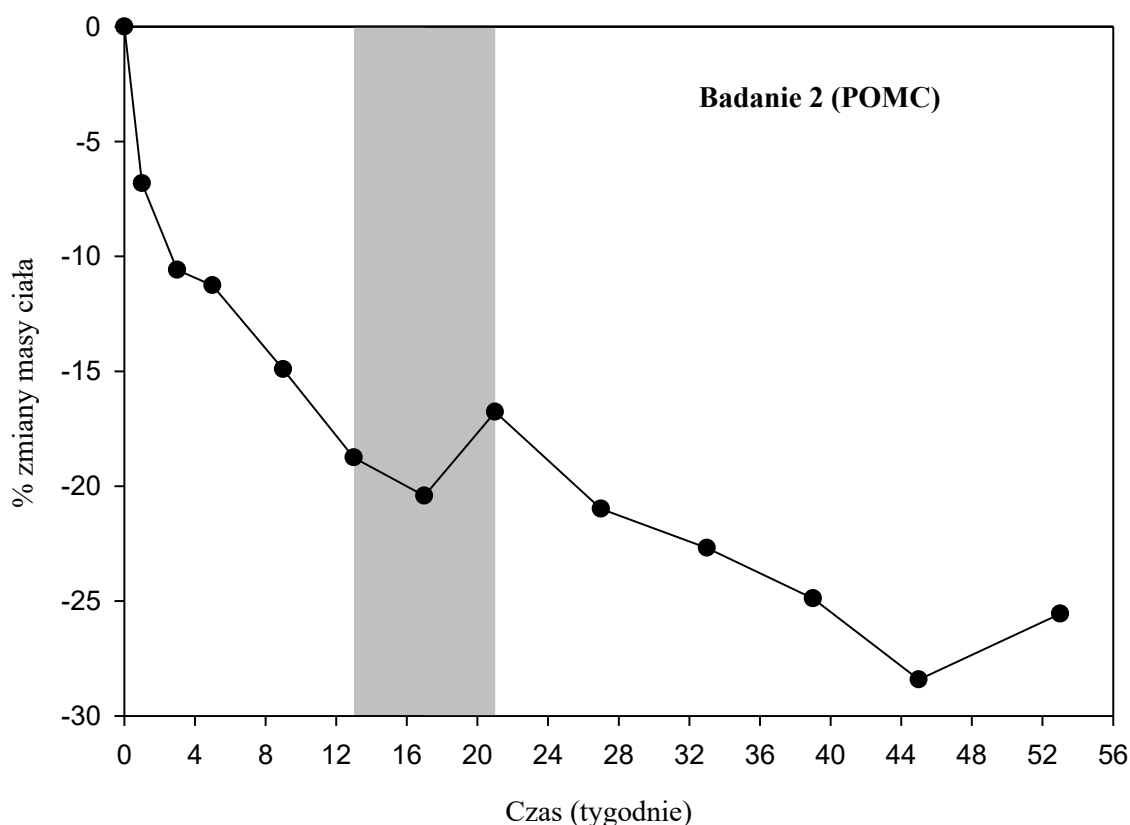
Parametr	Statystyka	Masa ciała (kg)	Wskaźnik głodu ¹
		(N = 9)	(N = 7)
Punkt wyjściowy	Średnia (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediana	114,7	8,0
	Min., maks.	55,9, 186,7	7, 9
1 rok	Średnia (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediana	82,7	6,0

Parametr	Statystyka	Masa ciała (kg)	Wskaźnik głodu ¹
		(N = 9)	(N = 7)
	Min., maks.	54,5, 121,8	3, 8
Zmiana procentowa od punktu wyjściowego do pierwszego roku (%)	Średnia (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediana	-27,3	-14,29
	Min., maks.	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	Średnia najmniejszych kwadratów (LS)	-25,39	-27,77
	90% CI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	Wartość p	<0,0001	0,0005

Uwaga: w analizie ujęto pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę wyjściową i wykazano spadek masy ciała o ≥ 5 kg (lub o 5%, jeśli wyjściowa masa ciała wynosiła <100 kg) w ciągu 12-tygodniowego otwartego okresu leczenia i którzy przeszli do prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo okresu wycofania leczenia.

¹ Zakres wartości głodu od 0 do 10 na skali zbliżonej do skali Likerta; 0 — całkowity brak uczucia głodu, 10 — najsilniejszy możliwy głód. Wskaźnik odczuwanego głodu zapisywano w dobowym dzienniczku i uśredniano w celu określenia tygodniowej wartości do analizy.

Rycina 2. Procentowa zmiana masy ciała w porównaniu z punktem wyjściowym dla każdej wizyty (badanie 2, N = 9)



Badanie 3 (RM-493-015)

W badaniu 3 46% pacjentów z niedoborem LEPR spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy, osiągając spadek masy ciała o $\geq 10\%$ po roku leczenia setmelanotydem, a 73% pacjentów z otyłością z niedoborem LEPR uzyskało zdefiniowaną, znaczącą klinicznie poprawę o $\geq 25\%$ we wskaźniku

uczucia głodu między punktem wyjściowym a pierwszym rokiem (tabela 17).

W badaniu 3 zgłoszono istotne statystycznie i znaczące klinicznie spadki masy ciała w porównaniu z wartościami wyjściowymi o 12,5%. Zmiany odczuwania głodu oceniano za pomocą kwestionariusza dla pacjenta i opiekuna, uzupełnianego codziennie przez rok przez pacjentów ≥ 12 lat, ze wskazaniem wartości „najsilniejszego odczuwanego głodu w ciągu ostatnich 24 godzin”. W badaniu 3 zgłoszono istotne statystycznie i znaczące klinicznie spadki tygodniowej średniej dla odczucia głodu w ciągu 24 godzin w porównaniu z wartościami wyjściowymi o 43,7% (tabela 18).

W przypadku wycofania leczenia u pacjentów, u których w 10-tygodniowym otwartym okresie leczenia doszło do spadku masy ciała, następował przyrost tejże masy (rycina 3), a w czasie 4 tygodni leczenia placebo rosła średnia wartość wskaźnika odczuwanego głodu.

Tabela 17. Odsetek pacjentów osiągających spadek masy ciała o co najmniej 10% i odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 25% w dobowym odczuciu głodu od punktu wyjściowego do pierwszego roku w badaniu 3

Parametr	Statystyka	
Pacjenci ze spadkiem masy ciała o co najmniej 10% po roku (N = 11)	n (%)	5 (45,5)
	90% CI ¹	(19,96, 72,88)
	Wartość p ²	0,0002
Pacjenci z poprawą odczucia głodu o co najmniej 25% od punktu wyjściowego do pierwszego roku (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90% CI ¹	(43,56, 92,12)
	Wartość p ¹	<0,0001

Uwaga: populacja do analizy obejmuje pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę wyjściową.

¹ Z metody Cloppera i Pearsona (dokładnej)

² Testowanie hipotezy zerowej: odsetek = 5%

Tabela 18. Procentowa zmiana masy ciała i odczuwanego głodu od punktu wyjściowego do pierwszego roku w badaniu 3

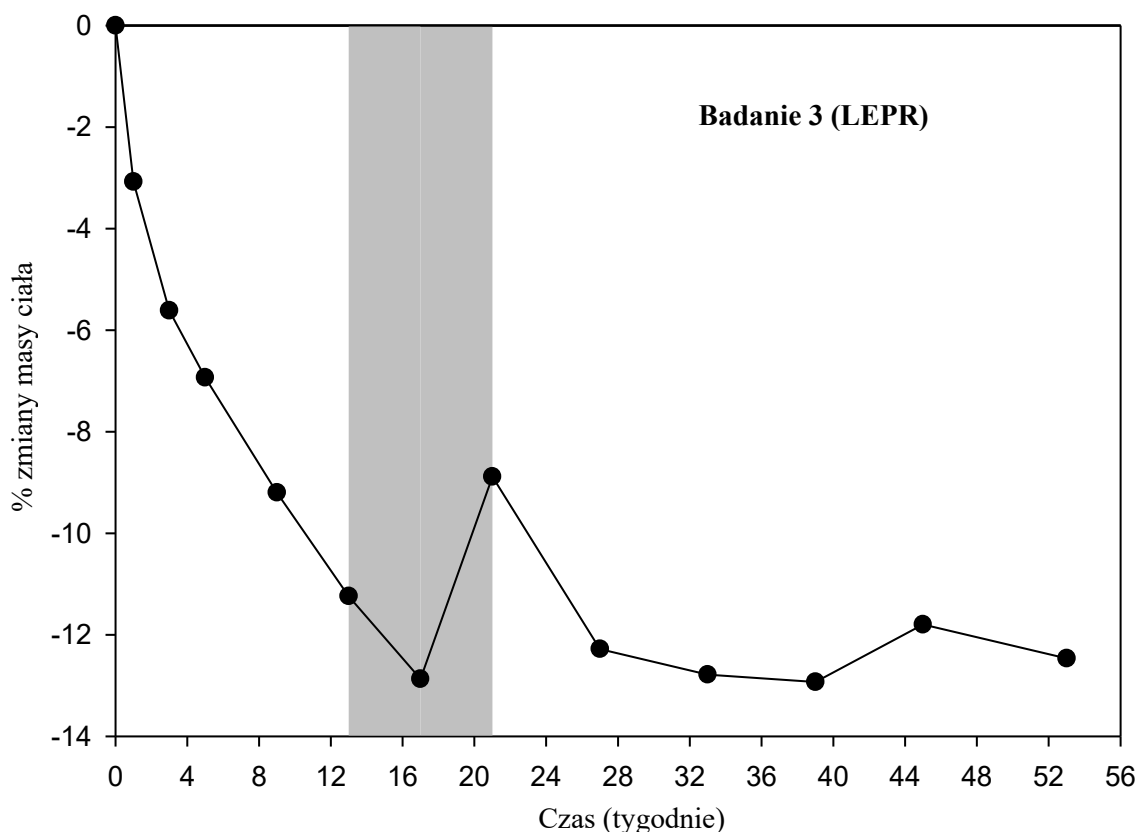
Parametr	Statystyka	Masa ciała (kg)	Wskaźnik głodu ¹
		(N = 7)	(N = 7)
Punkt wyjściowy	Średnia (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediana	120,5	7,0
	Min., maks.	89,4, 170,4	6, 8
1 rok	Średnia (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediana	104,1	3,0
	Min., maks.	81,7, 149,9	2, 8
Zmiana procentowa od punktu wyjściowego do pierwszego roku (%)	Średnia (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediana	-15,3	-52,7
	Min., maks.	-23,3, 0,1	-67, 0
	Średnia najmniejszych kwadratów (LS)	-12,47	-41,93
	90% CI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	Wartość p	<0,0001	<0,0001

Uwaga: w analizie ujęto pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę wyjściową i wykazano spadek masy ciała o ≥ 5 kg (lub o 5%, jeśli wyjściowa masa ciała wynosiła <100 kg) w ciągu 12-tygodniowego otwartego okresu leczenia i którzy przeszli do prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo okresu wycofania leczenia.

¹ Zakres wartości głodu od 0 do 10 na skali zbliżonej do skali Likerta; 0 — całkowity brak uczucia głodu, 10 — najsilniejszy możliwy głód. Wskaźnik odczuwanego głodu zapisywano w dobowym dzienniczku i uśredniano

Parametr	Statystyka	Masa ciała (kg) (N = 7)	Wskaźnik głodu ¹ (N = 7)
w celu określenia tygodniowej wartości do analizy.			

Rycina 3. Procentowa zmiana masy ciała w porównaniu z punktem wyjściowym dla każdej wizyty (badanie 3, N = 7)



Zespół Bardeta-Biedla

Badanie 4 (RM-493-023)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność setmelanotydu w leczeniu pacjentów w wieku 6 lat lub starszych z otyłością związaną z BBS oceniano w trwającym jeden rok badaniu klinicznym z 14-tygodniowym okresem kontrolowanym placebo (badanie 4 [RM-493-023]). Do badania włączano pacjentów w wieku 6 lat lub powyżej z BBS. Wartość wskaźnika masy ciała (BMI) u dorosłych pacjentów wynosiła $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. U dzieci i młodzieży wartość wskaźnika BMI znajdowała się na równi lub powyżej 97. centyla dla wieku i płci według oceny w karcie rozwoju.

Pacjenci zakwalifikowani do badania rozpoczynali 14-tygodniowy, randomizowany, podwójnie zaślepiiony, kontrolowany placebo okres leczenia (okres 1), po którym następował trwający 38 tygodni otwarty okres leczenia (okres 2), w którym wszyscy pacjenci otrzymywali setmelanotydu. Aby spełnić warunki zaślepienia w okresie 2, zwiększanie dawki do dawki stałej 3 mg przeprowadzono w ciągu pierwszych 2 tygodni okresu 1 i okresu 2. Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej rok i zostało włączonych do analiz skuteczności.

W badaniu 4 35,7% pacjentów z BBS w wieku ≥ 12 lat i 46,7% pacjentów z BBS w wieku ≥ 18 lat spełniło pierwszorzędkowy punkt końcowy uzyskując zmniejszenie masy ciała o $\geq 10\%$ po pierwszym roku leczenia setmelanotydem (tabela 19). Wpływ setmelanotydu na masę ciała u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych według oceny badacza był podobny jak u pacjentów bez zaburzeń

funkcji poznawczych.

W badaniu 4 ~52-tygodniowe leczenie setmelanotydem skutkowało klinicznie istotnym zmniejszeniem wartości wskaźnika BMI Z-score, co dotyczyło 100% pacjentów z BBS w wieku poniżej 12 lat, przy czym zgodne wyniki obserwowano u pacjentów w wieku od 12 lat do poniżej 18 lat. U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, średnia redukcja wartości wskaźnika BMI z-score w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła 0,75, a średnia redukcja odsetka dla 95. centyla BMI w odniesieniu do wieku i płci w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła 17,3%.

Pacjenci w wieku 12 lat lub powyżej, którzy mogli samodzielnie zgłaszać uczucie głodu, prowadzili dzienniczek, w którym zapisywali swoje dzienne maksymalne uczucie głodu, które następnie oceniano na podstawie kwestionariusza dobowego uczucia głodu, element 2 (ang. *Daily Hunger Questionnaire Item 2*). Uczucie głodu oceniano w skali 11-punktowej od 0 („w ogóle nie głodny”) do 10 („najbardziej głodny”). Dla badania 4 zgłoszono statystycznie istotne i mające kliniczne znaczenie średnie procentowe zmniejszenie wartości wskaźnika największego/najsilniejszego uczucia głodu w stosunku do wartości wyjściowej po 1 roku, które wyniosło 30,5% (tabela 20).

Tabela 19: Masa ciała (kg) – odsetek wszystkich pacjentów, pacjentów z BBS w wieku ≥ 12 lat i pacjentów z BBS w wieku ≥ 18 lat, którzy uzyskali zmniejszenie masy ciała o co najmniej 10% w porównaniu z punktem wyjściowym po pierwszym roku leczenia (badanie 4 [cała populacja badania])

Parametr	Dane statystyczne ¹	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat
Pacjenci, którzy uzyskali zmniejszenie masy ciała o co najmniej 10% w pierwszym roku	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95% CI ¹	(18,6; 55,9)	(21,3; 73,4)
	P-wartość	0,0002	0,0003

¹ Szacowany %, 95% przedział ufności i p-wartość oparte są na regule Rubina. Wartość p jest jednostronna i porównywana z wartością alfa=0,025.

Tabela 20: Wyniki dobowego uczucia głodu – zmiana w stosunku do punktu wyjściowego po 1 roku u wszystkich pacjentów i pacjentów z BBS w wieku ≥ 12 lat (badanie 4 [cała populacja badania])

Punkt czasowy	Dane statystyczne	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat
Punkt wyjściowy	N	14
	Średnia (SD)	6,99 (1,893)
	Mediana	7,29
	Min, Max	4,0; 10,0
Tydzień 52	N	14
	Średnia (SD)	4,87 (2,499)
	Mediana	4,43
	Min, Max	2,0; 10,0
Zmiana w tygodniu 52	N	14
	Średnia (SD)	-2,12 (2,051)
	Mediana	-1,69
	Min, Max	-6,7; 0,0
	95% CI ¹	-3,31; -0,94
	p-wartość ¹	0,0010
% zmiany w tygodniu 52	N	14
	Średnia (SD)	-30,45 (26,485)
	Mediana	-25,00
	Min, Max	-77,0; 0,0
	95% CI ¹	-45,74; -15,16

Punkt czasowy	Dane statystyczne	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat
	p-wartość ¹	0,0004

Skróty: CI=przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); Max=maksimum; Min=minimum; SD=odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*).

¹ 95% CI i p-wartość oparte są na regule Rubina; p-wartość jest jednostronna.

Uwaga: punkt wyjściowy to ostatnia ocena przed wdrożeniem leczenia setmelanotydem w obydwu badaniach.

Uwaga: kwestionariusz dotyczący dobowego uczucia głodu nie jest stosowany w przypadku pacjentów w wieku <12 lat lub pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych według oceny badacza.

Oprócz wpływu setmelanotydu na masę ciała, odnotowano ogólną liczbową poprawę parametrów kardiometabolicznych, takich jak ciśnienie krwi, poziom lipidów, poziom glukozy we krwi i obwód talii.

Dzieci

Badanie 5 (RM-493-033)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność setmelanotydu w leczeniu pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat z otyłością związaną z niedoborem POMC lub LEPR lub z BBS oceniano w trwającym jeden rok badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej (badanie 5 [RM-493-033]). Do badania włączono pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat z BMI ≥ 97 . centyla dla wieku i płci według oceny w karcie rozwoju i masą ciała co najmniej 15 kg w punkcie wyjściowym.

Zakwalifikowani pacjenci rozpoczynali udział w badaniu i otrzymywali setmelanotydy. Dwunastu pacjentów zostało włączonych do badania i uwzględnionych w analizach skuteczności. Biorąc pod uwagę schemat badania i małą wielkość próby, wnioski dotyczące skuteczności wymagają starannego rozważenia.

W badaniu 5 85,7% pacjentów z niedoborem POMC lub LEPR i 80,0% pacjentów z BBS spełniło pierwszorzędowny punkt końcowy, uzyskując zmniejszenie wartości wskaźnika BMI z-score o $\geq 0,2$ po pierwszym roku leczenia setmelanotydem (tabela 21). Średni odsetek zmiany od punktu wyjściowego do tygodnia 52. w zakresie BMI wyniósł -25,597% u pacjentów z niedoborem POMC lub LEPR oraz -9,719% u pacjentów z BBS (tabela 22).

Tabela 21. Wskaźnik BMI z-score – odsetek wszystkich pacjentów, pacjentów z niedoborem POMC lub LEPR, pacjentów z BBS w wieku od 2 do poniżej 6 lat, którzy uzyskali zmniejszenie wartości wskaźnika BMI z-score o co najmniej 0,2 w porównaniu z punktem wyjściowym po pierwszym roku leczenia (badanie 5 [populacja objęta analizą bezpieczeństwa])

Parametr	Dane statystyczne ¹	Pacjenci z niedoborem POMC lub LEPR (n=7)	Pacjenci z BBS (n=5)	W sumie (N=12)
Pacjenci, którzy uzyskali zmniejszenie wartości wskaźnika BMI z-score o co najmniej 0,2 w pierwszym roku	N	6	4	10
	%	85,7	80,0	83,3
	95% CI ¹	(54,1; 100)	(28,4; 99,5)	(58,7; 99,8)

¹ Dwustronny 95% przedział ufności obliczono przy użyciu metody Cloppera Pearsona.

Tabela 22. Procentowa zmiana wartości wskaźnika BMI od punktu wyjściowego do pierwszego roku (badanie 5 [populacja objęta analizą bezpieczeństwa])

Parametr	Dane statystyczne	Pacjenci z niedoborem POMC lub LEPR (n=7)	Pacjenci z BBS (n=5)	W sumie (N=12)
		%	%	%
Punkt wyjściowy	N	7	5	12
	Średnia (SD)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Mediana	32,196	22,986	28,670
	Min., maks.	25,99; 42,54	19,31; 29,04	19,31; 42,54
Rzeczywista zmiana od punktu wyjściowego do pierwszego roku	N	6	5	11
	Średnia (SD)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Mediana	-9,237	-2,191	-4,940
	Min., maks.	-11,16; -2,65	-4,94; 0,58	-11,16; 0,58
Zmiana procentowa od punktu wyjściowego do pierwszego roku (%)	N	6	5	11
	Średnia (SD)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	95% CI ¹	(-37,66; -13,54)	(-20,69; 1,26)	(-27,04; -9,72)
	Mediana	-23,237	-8,978	-21,624
	Min., maks.	-39,28; -8,24	-21,62; 2,54	-39,28; 2,54

¹ Dwustronny 95% przedział ufności obliczono przy użyciu rozkładu t-Studenta.

W badaniu 5 ~52-tygodniowe leczenie setmelanotydem skutkowało klinicznie istotnym zmniejszeniem wartości wskaźnika BMI z-score o -5,185 u pacjentów z niedoborem POMC lub LEPR oraz o -1,331 u pacjentów z BBS. Średnia redukcja odsetka dla 95. centyla BMI w odniesieniu do wieku i płci w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła -47,595% u pacjentów z niedoborem POMC lub LEPR oraz -14,462% u pacjentów z BBS.

W badaniach klinicznych 116 pacjentów leczonych setmelanotydem było w wieku od 2 do poniżej 18 lat w punkcie wyjściowym (21 pacjentów z niedoborem POMC, PCSK1 lub LEPR, 33 pacjentów z BBS i 62 pacjentów z aHO). Ogólnie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u takich młodszych pacjentów wykazywały podobne tendencje jak u badanych starszych pacjentów, z wyraźnie znaczącym spadkiem wartości BMI u pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat z niedoborem POMC, PCSK1 lub LEPR albo z BBS). U pacjentów jeszcze dojrzewających w okresie badania zaobserwowano trend w kierunku właściwej progresji do pokwitania i zwiększenia wzrostu.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań setmelanotydu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci w leczeniu zaburzeń apetytu i ogólnych zaburzeń odżywiania (stosowanie u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W przypadku setmelanotydu średnie wartości $C_{max,ss}$, AUC_{tau} i stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym po podawaniu podskórnym dawki 3 mg zdrowym ochotnikom z otyłością (N = 6) raz na dobę przez 12 tygodni wynosiły odpowiednio 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml oraz 6,77 ng/ml. Przy dawkach dobowych 1–3 mg setmelanotydu jego stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu osiągnęto w ciągu 2 dni. Akumulacja setmelanotydu w krążeniu układowym przy dawkowaniu raz na dobę przez 12 tygodni wynosiła około 30%. W przypadku setmelanotydu wartości AUC i C_{max} rosły proporcjonalnie po podaniu podskórnym dawek wielokrotnych w proponowanym zakresie dawkowania (1–3 mg).

Zestaw danych do analizy farmakokinetyki (PK) obejmował 513 uczestników połączonych z 12 badań. Populacja składała się z 330 osób z chorobami spowodowanymi zaburzeniem szlaku receptora MC4, 102 osób z aHO oraz 81 osób, które nie cierpiały ani na choroby spowodowane zaburzeniem szlaku receptora MC4, ani na aHO. U tych uczestników przeprowadzono 8837 obserwacji, z czego 8501 próbek zawierało mieralne stężenia setmelanotydu. Dane PK pochodziły głównie od 314 osób dorosłych (w wieku od 18 lat; 5332 mieralne obserwacje) i 122 nastolatków (w wieku od 12 do poniżej 18 lat, 2258 mieralnych obserwacji). Zestaw danych obejmował także 64 dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat i 13 dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat. (odpowiednio 778 i 133 mieralnych obserwacji).

Wchłanianie

Po podskórnym wstrzyknięciu setmelanotydu jego stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym rosły powoli, osiągając maksymalne wartości po medianie t_{max} równej 8,0 godzin od podania dawki. Bezzględna biodostępność po podaniu podskórnym setmelanotydu nie była badana u ludzi. Szacunkowe wartości zmienności międzyosobniczej (CV%) z końcowego modelu PK populacyjnej wynosiły 28,6% (CL/F).

Wśród osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek symulacje wykazały nieznacznie wyższą ekspozycję u pacjentów z aHO w porównaniu z pacjentami z innymi chorobami spowodowanymi zaburzeniem szlaku receptora MC4 przy przyjmowaniu tej samej dawki. Niemniej różnica w ekspozycji wynikała głównie z różnic w masie ciała; u pacjentów o tej samej masie ciała ekspozycja na setmelanotyd była zasadniczo taka sama, niezależnie od etiologii choroby.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji setmelanotydu po podawaniu podskórnym 3 mg setmelanotydu raz na dobę została oszacowana na podstawie modelu PK populacyjnej na 75,2 l. Wiązanie setmelanotydu z białkami osocza ludzkiego wynosi 79,1%.

Eksperymenty *in vitro* wskazują, że setmelanotyd nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ani OCT2.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że bardzo mało prawdopodobne jest, by setmelanotyd był substratem P-gp czy BCRP.

Metabolizm

Nie wydaje się, by setmelanotyd był metabolizowany przez mikrosomy, hepatocyty lub mikrosomy nerek u szczurów, małp i ludzi.

Eliminacja

Skuteczny okres półtrwania setmelanotydu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił około 11 godzin. Całkowity pozorny klirens setmelanotydu w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 3 mg raz na dobę oszacowano na podstawie modelu PK populacyjnej na 7,19 l/h.

Około 39% podanej dawki setmelanotydu ulegało wydaleniu w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 24-godzinnego odstępu między dawkami w przypadku podawania podskórnego dawki 3 mg raz na dobę.

Liniowość lub nieliniowość

W przypadku setmelanotydu wartości AUC i C_{max} rosły w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki po podaniu podskórnym dawek wielokrotnych w zakresie od 0,5 mg do 7 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Setmelanotyd badano u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do poniżej 18 lat). Symulacje na podstawie analiz PK populacyjnej sugerują nieznacznie wyższą ekspozycję u pacjentów młodszych (mających niższą masę ciała) i stanowią informacje uzupełniające do określenia schematu dawkowania u pacjentów od 2. roku życia.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne dane pochodzące z małej próby pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub powyżej) wskazują na brak znaczących zmian w narażeniu na działanie setmelanotydu wraz ze wzrostem wieku. Dane te są jednak zbyt ograniczone, aby można było wyciągać jednoznaczne wnioski.

Zaburzenia czynności nerek

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała spadek klirensu (CL/F) setmelanotydu o 12%, 26% i 49% u pacjentów z odpowiednio łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Niedobór POMC, w tym PCSK1, niedobór LEPR lub BBS

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym (szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2).

Setmelanotydu nie należy podawać pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2).

Nabyta otyłość podwzgórzowa

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) lub ciężkimi (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Setmelanotydu nie należy podawać pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Setmelanotyd zachowuje stabilność w hepatocytach ludzi, szczurów i małp, dlatego nie prowadzono badania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Setmelanotydu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Masa ciała

W przypadku setmelanotydu wartość CL/F zmieniała się wraz z masą ciała zgodnie ze stałą zależnością allometryczną.

Płeć

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce setmelanotydu w zależności od płci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, rakotwórczości, płodności, toksycznego wpływu na rozród i

rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badanie reprodukcji i rozwoju u królików ujawniło wzrost przypadków wchłonięcia zarodka i płodu oraz utraty ciąży po zagnieżdżeniu się zarodka w przypadku ciężarnych samic królika leczonych setmelanotydem. Takie działania przypisywano skrajnemu ograniczeniu przyjmowania pokarmu przez matkę, związanemu z aktywnością farmakodynamiczną setmelanotydu. Podobnego ograniczenia przyjmowania pokarmu i powiązanej z nim utraty zarodka lub płodu nie obserwowano w badaniu reprodukcji i rozwoju u szczurów. U żadnego z tych gatunków nie zaobserwowano działań teratogennych.

Obecność setmelanotydu w mleku, w stężeniu zależnym od dawki, stwierdzano po 2 godzinach od podania podskórnego w fazie przed odstawieniem leku w badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów. W osoczu karmionych osesków w przypadku żadnej dawki nie wykryto jednak oznaczalnych ilości setmelanotydu.

W odróżnieniu od naczelnych u szczurów i świnek miniaturowych obserwowano zmienne skutki sercowo-naczyniowe, takie jak podwyższone tętno i ciśnienie krwi. Przyczyna występowania takich różnic między gatunkami pozostaje niejasna. U szczurów zależne od dawki oddziaływanie setmelanotydu na tętno i ciśnienie krwi wiązano ze wzrostem tonu współczulnego, a działania te ulegały postępującemu osłabieniu podczas wielokrotnego, dobowego dawkowania.

Obserwowano minimalną wakuolizację cytoplazmy w splocie naczyniówkowym w związku z substancją pomocniczą mPEG-DSPE po przewlekłym podawaniu leku u szczurów i małp. Wakuolizacji w splocie naczyniówkowym nie obserwowano u młodych szczurów leczonych setmelanotydem/mPEG-DSPE od 7. do 55. dnia po urodzeniu w dawkach o 9,5 razy wyższych, w mg/m² na dobę, od stosowanej u ludzi dawki mPEG-DSPE towarzyszącej 3 mg setmelanotydu.

Dostępne dane na temat karcynogenności u myszy Tg.rasH2 wskazują, że setmelanotydm/mPEG-DSPE nie stanowi ryzyka karcynogennego dla pacjentów, z marginesem bezpieczeństwa wynoszącym 17 dla setmelanotydu na podstawie AUC i marginesem bezpieczeństwa wynoszącym 16 dla mPEG-DSPE na podstawie mg/m² na dobę, przy stosowaniu klinicznych dawek 3 mg na dobę. Ze względu na brak obaw co do działania prokarcynogennego, wynikających z dostępnych danych nieklinicznych i klinicznych na temat setmelanotydu, nie prowadzono 2-letniego badania działania karcynogennego u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

N-(karbonylometoksyglikol polietylenowy 2000)-1,2-distearoiloglicero-3-fosfoetanoloamina, sól sodowa (mPEG-2000-DSPE)

Karmeloza sodowa

Mannitol

Fenol

Alkohol benzylowy

Disodu edetynian

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny (do dostosowania pH)

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu

28 dni lub do upływu terminu ważności (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej)

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Wykazano, że gotowy do użycia produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 30°C.

Z punktu widzenia mikrobiologii produkt po otwarciu można przechowywać przez maksymalnie 28 dni w temperaturze od 2°C do 30°C. Za inny okres i warunki przechowywania produktu podczas jego stosowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 30°C) przez maksymalnie 30 dni.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka wielodawkowa 2R z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapsłem.

Opakowania zawierające:

- 1 fiolkę wielodawkową;
- 10 fiolek wielodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt IMCIVREE należy wyjąć z lodówki około 15 minut przed podaniem. Zamiast tego pacjent może ogrzać produkt przed podaniem, delikatnie obracając fiolkę między dłońmi przez 60 sekund.

Należy sprawdzić produkt IMCIVREE przed podaniem i nie używać go, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

W przypadku wystawienia produktu IMCIVREE na działanie temperatury >30°C należy go usunąć i nie używać.

W celu uniknięcia zanieczyszczenia do każdego wstrzyknięcia należy zawsze używać nowej strzykawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1564/0001

EU/1/21/1564/0002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (*patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2*).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie dat referencyjnych UE (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków..

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1.NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMCIVREE 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
setmelanotyd

2.ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 10 mg setmelanotydu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

3.WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mPEG-2000-DSPE, karmeloza sodowa, mannitol, fenol, alkohol benzylowy, disodu edetynian, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

Więcej informacji podano w ulotce.

4.POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka wielodawkowa (1 ml).
10 fiolek wielodawkowych (1 ml).

5.SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8.TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9.WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce.

Po otwarciu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Wyrzucić po upływie 28 dni.

Data otwarcia:

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29

1043NX Amsterdam

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1564/0001

EU/1/21/1564/0002

13. NUMER SERII

Numer serii (LOT)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IMCIVREE

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IMCIVREE 10 mg/ml płyn do wstrzykiwań
setmelanotyd
Do podawania podskórnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

LOT

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

fiolka wielodawkowa (1 ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

IMCIVREE 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań setmelanotyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IMCIVREE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IMCIVREE
3. Jak stosować lek IMCIVREE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IMCIVREE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IMCIVREE i w jakim celu się go stosuje

Lek IMCIVREE zawiera substancję czynną setmelanotyd. Jest on stosowany w leczeniu otyłości i kontroli uczucia głodu u osób dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z nabytą otyłością podwzgórzową (aHO), która wynika z uszkodzenia lub upośledzenia czynności obszaru mózgu zwanego podwzgórzem.

Lek IMCIVREE jest też stosowany u osób dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu otyłości wywołanej przez pewne choroby genetyczne wpływające na to, jak mózg kontroluje odczuwanie głodu.

Lek stosuje się w leczeniu następujących chorób o podłożu genetycznym:

- niedobór POMC (proopiomelanokortyny);
- niedobór PCSK1 (konwertazy proprotein sytylizyny/keksyny typu 1);
- niedobór LEPR (receptora leptyny);
- zespół Bardeta-Biedla (BBS).

U osób z tymi chorobami występuje niedobór pewnych naturalnych substancji uczestniczących w kontroli łaknienia bądź takie substancje nie działają prawidłowo. Powoduje to nasilenie uczucia głodu i prowadzi do otyłości. Lek ten pomaga przywrócić kontrolę łaknienia i złagodzić objawy towarzyszące chorobie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IMCIVREE

Kiedy nie stosować leku IMCIVREE

- jeśli pacjent ma uczulenie na setmelanotyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz powinien kontrolować skórę pacjenta pod kątem występowania znamion lub ciemnych obszarów. Podczas stosowania leku na skórze może się pojawiać więcej znamion lub ciemnych plam. Kontrola stanu skóry przed leczeniem pomoże zidentyfikować te, które pojawiły się od czasu rozpoczęcia przyjmowania leku.

W przypadku mężczyzn bardzo często podczas stosowania leku występują spontaniczne wzwody (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jeśli wzwód utrzymuje się przez ponad 4 godziny, należy bezzwłocznie zgłosić się do lekarza. Nieleczony długotrwały wzwód (priapizm) może negatywnie wpłynąć na zdolność osiągnięcia wzwodów w przyszłości.

Dzieci

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 4 lat, jeśli chorują na aHO.

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 2 lat, jeśli występuje u nich niedobór POMC, PCSK1 lub LEPR albo BBS.

Nie są dostępne informacje na temat jego stosowania w tych grupach wiekowych.

Lek IMCIVREE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży lub prób zajścia w ciążę, ponieważ nie badano go u kobiet w ciąży. Spadek masy ciała podczas ciąży może być szkodliwy dla dziecka.

Jeśli pacjentka karmi piersią, przed przyjęciem leku powinna porozmawiać z lekarzem. Lekarz omówi z pacjentką korzyści i zagrożenia związane z przyjmowaniem tego leku w tym okresie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z sennością.

Lek IMCIVREE zawiera alkohol benzylowy.

1 ml leku zawiera 10 mg alkoholu benzylowego, co odpowiada 1 mg w każdej dawce.

Alkohol benzylowy jest związany z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych u małych dzieci (w wieku poniżej 3 lat). Istnieje zwiększone ryzyko, że alkohol benzylowy będzie gromadzić się w ich organizmie (co nazywa się „kwasicą metaboliczną”), prowadząc do zespołu zaburzeń oddychania (ang. „gasping syndrome”). Dzieci w wieku 2 lat powinny pozostawać pod obserwacją lekarza pod kątem objawów takiego gromadzenia się (co obejmuje szybkie bicie serca, szybki oddech lub splątanie).

Alkohol benzylowy może wywoływać reakcje alergiczne.

Pacjentka w ciąży lub karmiąca piersią oraz pacjent z chorobą wątroby lub nerek powinni poradzić się lekarza lub farmaceuty. Jest to zalecane, ponieważ alkohol benzylowy może gromadzić się w organizmie i powodować działania niepożądane (tj. kwasicę metaboliczną).

Lek IMCIVREE zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek IMCIVREE

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ten lek jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę na początku dnia. Jest przeznaczony do leczenia długotrwałego.

Lekarz zaleci właściwą dawkę do wstrzyknięcia.

Zalecana dawka dobową w zależności od wieku, masy ciała i tygodnia leczenia jest podana w poniższych tabelach. Dostępne są różne tabele dawkowania w zależności od choroby, w leczeniu której stosuje się ten lek. Należy sprawdzić właściwą tabelę, aby uzyskać zalecaną dawkę.

Lekarz będzie regularnie monitorował stan pacjenta podczas stosowania tego leku, aby sprawdzić, czy konieczna jest zmiana dawki. Po podaniu dawki początkowej lekarz zaleci zwiększenie dawki do następnego poziomu w zależności od skuteczności leczenia i ewentualnych działań niepożądanych. W niektórych przypadkach lekarz może zalecić zmniejszenie dawki. W razie wątpliwości dotyczących aktualnej dawki należy skonsultować się z lekarzem.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wstrzykiwania dawki leku IMCIVREE znajdują się poniżej tabel z dawkowaniem.

Nabyta otyłość podwzgórzowa (aHO)

Zalecane dawki wymieniono poniżej:

Osoby dorosłe i dzieci w wieku od 6 lat		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tydzień 1	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 2	1 mg	0,1 ml
Tydzień 3	2 mg	0,2 ml
Tydzień 4 i kolejne	3 mg	0,3 ml
Dzieci w wieku od 4 do poniżej 6 lat		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
<i>Masa ciała pacjenta poniżej 20 kg</i>		
Tydzień 1	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 2	1 mg	0,1 ml
Tydzień 3 i kolejne	1,5 mg	0,15 ml
<i>Masa ciała pacjenta od 20 do poniżej 25 kg</i>		
Tydzień 1	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 2	1 mg	0,1 ml
Tydzień 3	1,5 mg	0,15 ml
Tydzień 4 i kolejne	2 mg	0,2 ml
<i>Masa ciała pacjenta od 25 do poniżej 30 kg</i>		
Tydzień 1	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 2	1 mg	0,1 ml
Tydzień 3	1,5 mg	0,15 ml
Tydzień 4	2 mg	0,2 ml
Tydzień 5 i kolejne	2,5 mg	0,25 ml
<i>Masa ciała pacjenta od 30 kg</i>		
Tydzień 1	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 2	1 mg	0,1 ml

Tydzień 3	2 mg	0,2 ml
Tydzień 4 i kolejne	3 mg	0,3 ml

Niedobór proopiomelanokortyny (POMC), niedobór konwertazy proprotein sybtylizyny/keksyny typu 1 (PCSK1) i niedobór receptora leptyny

Zalecane dawki wymieniono poniżej:

Osoby dorosłe i dzieci w wieku od 12 lat		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	1 mg	0,1 ml
Tydzień 3 i kolejne	2 mg	0,2 ml
Możliwe dodatkowe dawki na podstawie zalecenia lekarza	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml
Dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Tygodnie 3–4	1 mg	0,1 ml
Tydzień 5 i kolejne	2 mg	0,2 ml
Możliwa dodatkowa dawka na podstawie zalecenia lekarza	2,5 mg	0,25 ml
Dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
<i>Masa ciała pacjenta poniżej 20 kg</i>		
Tydzień 1 i kolejne	0,5 mg	0,05 ml
<i>Masa ciała pacjenta od 20 do poniżej 30 kg</i>		
Tygodnie 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 3 i kolejne	1 mg	0,1 ml
<i>Masa ciała pacjenta od 30 do poniżej 40 kg</i>		
Tygodnie 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Tygodnie 3–4	1 mg	0,1 ml
Tydzień 5 i kolejne	1,5 mg	0,15 ml
<i>Masa ciała pacjenta od 40 kg</i>		
Tygodnie 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Tygodnie 3–4	1 mg	0,1 ml
Tygodnie 5–6	1,5 mg	0,15 ml
Tygodnie 7–8	2 mg	0,2 ml
Tydzień 9 i kolejne	2,5 mg	0,25 ml

Zespół Bardeta-Biedla (BBS)

Zalecane dawki wymieniono poniżej:

Osoby dorosłe i dzieci w wieku od 16 lat		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	2 mg	0,2 ml
Tydzień 3 i kolejne	3 mg	0,3 ml
Dzieci w wieku od 6 do poniżej 16 lat		

Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tydzień 1	1 mg	0,1 ml
Tydzień 2	2 mg	0,2 ml
Tydzień 3 i kolejne	3 mg	0,3 ml
Dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Masa ciała pacjenta poniżej 20 kg		
Tydzień 1 i kolejne	0,5 mg	0,05 ml
Masa ciała pacjenta od 20 do poniżej 30 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 3 i kolejne	1 mg	0,1 ml
Masa ciała pacjenta od 30 do poniżej 40 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Tygodnie 3–4	1 mg	0,1 ml
Tydzień 5 i kolejne	1,5 mg	0,15 ml
Masa ciała pacjenta od 40 kg		
Tygodnie 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Tygodnie 3–4	1 mg	0,1 ml
Tygodnie 5–6	1,5 mg	0,15 ml
Tygodnie 7–8	2 mg	0,2 ml
Tydzień 9 i kolejne	2,5 mg	0,25 ml

Pacjenci z chorobą nerek

W przypadku pacjentów z niedoborem POMC, PCSK1 lub LEPR albo z BBS i łagodną lub umiarkowaną chorobą nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

W przypadku pacjentów z aHO i łagodną chorobą nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.
U pacjentów z aHO i umiarkowaną chorobą nerek należy przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z ciężką chorobą nerek.

U pacjentów z ciężką chorobą nerek zalecane dawki wymieniono poniżej:

Osoby dorosłe i dzieci w wieku od 12 lat (niedobór POMC, PCSK1 lub LEPR albo aHO) lub od 16 lat (BBS)		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 3 i kolejne	1 mg	0,1 ml
Możliwe dodatkowe dawki na podstawie zalecenia lekarza	2 mg	0,2 ml
	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml
Dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat (niedobór POMC, PCSK1 lub LEPR albo aHO) lub od 6 do poniżej 16 lat (BBS)		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Tygodnie 1–2	0,25 mg	0,025 ml
Tygodnie 3–4	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 5 i kolejne	1 mg	0,1 ml
Możliwa dodatkowa dawka na podstawie zalecenia lekarza	2 mg	0,2 ml

Dzieci w wieku poniżej 6 lat		
Tydzień leczenia	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
Masa ciała pacjenta do 20 kg		
Tydzień 1 i kolejne	0,25 mg	0,025 ml
Masa ciała pacjenta od 20 do poniżej 30 kg		
Tygodnie 1–2	0,25 mg	0,025 ml
Tydzień 3 i kolejne	0,5 mg	0,05 ml
Masa ciała pacjenta od 30 do poniżej 40 kg		
Tygodnie 1–2	0,25 mg	0,025 ml
Tygodnie 3–4	0,5 mg	0,05 ml
Tydzień 5 i kolejne	1 mg	0,1 ml
Masa ciała pacjenta od 40 kg		
Tygodnie 1–2	0,25 mg	0,025 ml
Tygodnie 3–4	0,5 mg	0,05 ml
Tygodnie 5–6	1 mg	0,1 ml
Tydzień 7 i kolejne	1,5 mg	0,15 ml

Jak wstrzykiwać lek IMCIVREE

Lek jest podawany we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry wokół pępka. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka zaprezentują pacjentowi właściwy sposób wykonywania wstrzyknięcia. Gdy pacjent zyska biegłość w wykonywaniu wstrzyknięć sobie lub swojemu dziecku, będzie mógł je samodzielnie wykonywać w domu.

Lek należy podawać na początku dnia. Lek można stosować niezależnie od pory posiłków.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia leku należy dokładnie zapoznać się z poniższymi instrukcjami.

Krok 1. Przygotowanie do wstrzyknięcia

- Zebrać wszystkie potrzebne przedmioty i umieścić je na czystej, płaskiej powierzchni.

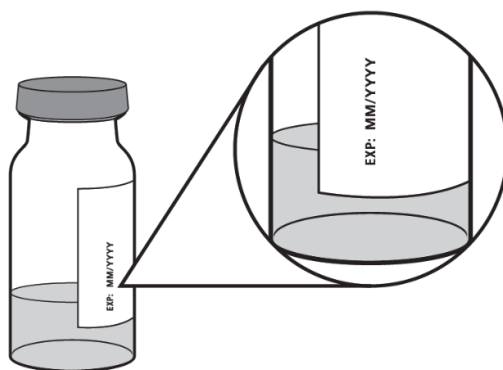
Konieczne będzie przygotowanie następujących materiałów, które są dostarczane oddzielnie:



- Umyć ręce ciepłą wodą i mydłem.
- Otworzyć dwa opakowania gazików nasączonych alkoholem oraz opakowanie gazy.

Krok 2. Sprawdzenie fiolki

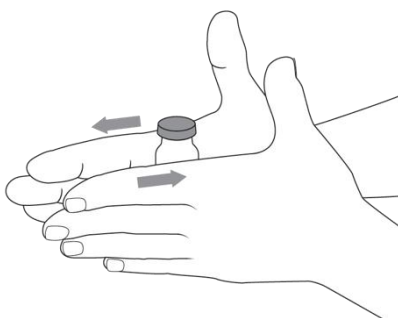
- Sprawdzić termin ważności podany na etykiecie fiolki po skrócie EXP: MM/RRRR.



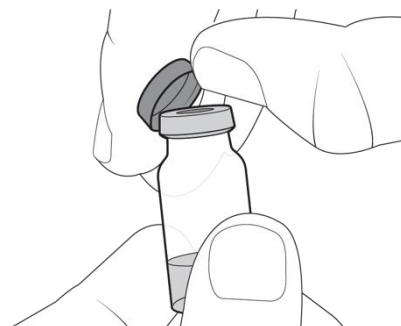
- Płyn w fiolce powinien być bezbarwny do lekko żółtego.
- Nie stosować leku, jeśli:
 - upłynął termin ważności;
 - płyn jest mętny;
 - w płynie unoszą się cząstki stałe;
 - plastikowy kapsel na nowej fiolce jest pęknięty lub go nie ma;
 - fiolkę przechowywano w temperaturze przekraczającej 30°C.

Krok 3. Przygotowanie fiolki

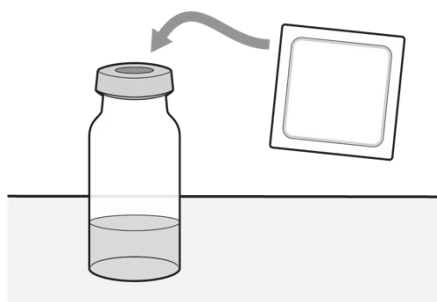
- Przed użyciem pozostawić fiolkę do osiągnięcia przez nią temperatury pokojowej. Wyjąć fiolkę z lodówki 15 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia albo ogrzać ją, delikatnie obracając między dłońmi przez 60 sekund.
- Do ogrzania fiolki nie używać ciepłej wody ani nie podgrzewać jej w kuchence mikrofalowej lub w innych urządzeniach.
- Nie potrząsać fiolką.



- Jeśli używana będzie nowa fiolka — zdjąć plastikowy kapsel i wyrzucić go do śmieci.



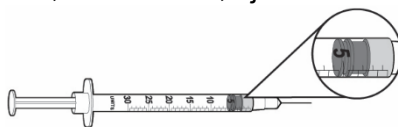
- Przetrzeć górną powierzchnię szarego korka w fiolce za pomocą gazika nasączonego alkoholem. Wyrzucić zużyty gazik do śmieci.
 - Nie wyjmować korka z fiolki.



Krok 4. Przygotowanie strzykawki

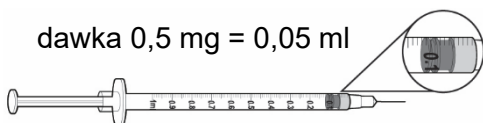
- Dla dawek o objętości 0,25 mg (0,025 ml lub 2,5 jednostek), należy użyć strzykawki o pojemności 0,3 ml z przyrostami co 0,5 (pół) jednostki oraz igły o średnicy od 29 do 31 i długości od 6 do 13 mm, która jest odpowiednia do wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

dawka 0,25 mg = 0,025 ml lub 2,5 jednostek

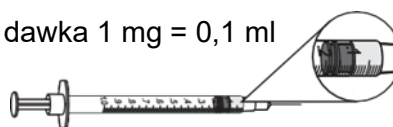


- Dla dawek o objętości od 0,5 mg do 3 mg (od 0,05 ml do 0,3 ml), należy użyć strzykawki o pojemności 1 ml z przyrostami co 0,01 ml oraz igły o średnicy od 28 do 29 i długości od 6 do 13 mm, która jest odpowiednia do wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

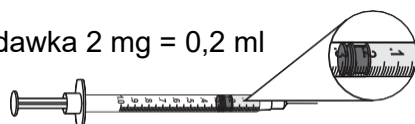
dawka 0,5 mg = 0,05 ml



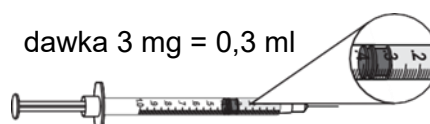
dawka 1 mg = 0,1 ml



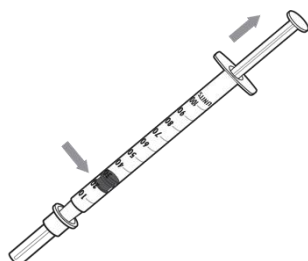
dawka 2 mg = 0,2 ml



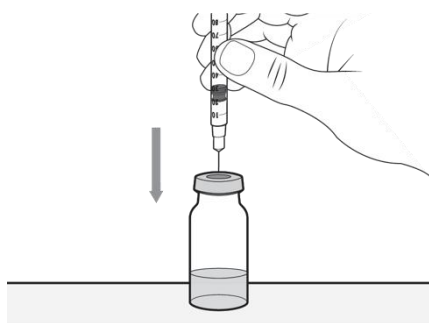
dawka 3 mg = 0,3 ml



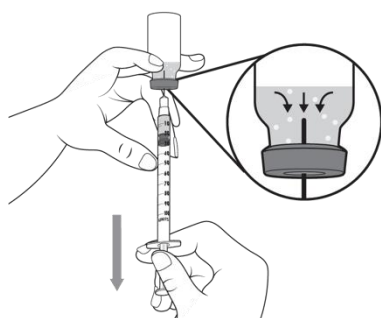
- Nie zdejmować ochronnej osłony igły. Odciągnąć tłoczek strzykawki, tak by nabrać do niej powietrza w ilości odpowiadającej używanej objętości leku.



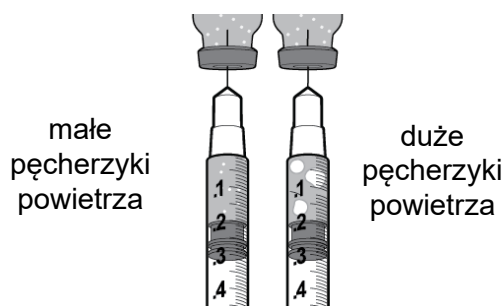
- Zdjąć ochronną osłonę igły. Pociągnąć ją prosto, nie kierując strzykawki w swoją stronę.
- Umieścić fiolkę na płaskiej powierzchni korkiem do góry. Chwycić strzyawkę i umieścić ją bezpośrednio nad fiolką. Wbić igłę w środek szarego korka fiolki.



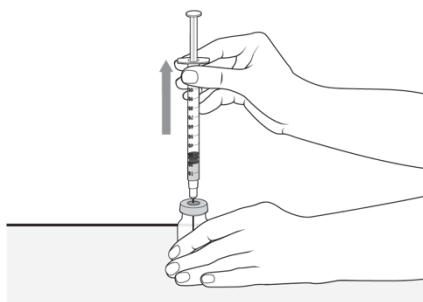
- Wcisnąć tłoczek, aby wprowadzić powietrze ze strzykawki do fiolki.
- Bez wyjmowania igły delikatnie obrócić fiolkę do góry dnem.
- Upewnić się, że koniec igły jest w pełni zanurzony w cieczy (leku) i nie znajduje się w warstwie powietrza nad cieczą.



- Powoli odciągnąć tłoczek, napełniając strzykawkę lekiem w ilości odpowiadającej wymaganej dawce. W czasie odmierzania dawki upewnić się, że odczytuje się jednostki na skali w kierunku od końca położonego najbliżej czarnego, gumowego elementu tłoczka.
- Bez wyjmowania igły z fiolki sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się duże pęcherzyki powietrza.



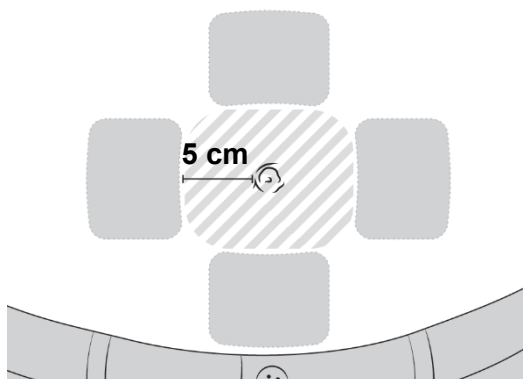
- Jeśli są one widoczne, należy usunąć powietrze ze strzykawki. W tym celu:
 - ostrożnie stuknąć bok strzykawki palcem, aby przesunąć pęcherzyki powietrza ku górze strzykawki;
 - wypuścić zawartość strzykawki z powrotem do fiolki;
 - napełnić strzykawkę jeszcze raz, wykonując opisane powyżej kroki; wolniej odciągać tłoczek i upewnić się, że koniec igły jest zawsze całkowicie zanurzony w cieczy — pozwoli to zmniejszyć szansę powstania w strzykawce pęcherzyków powietrza.
- Gdy w strzykawce nie ma już dużych pęcherzyków powietrza, umieścić fiolkę korkiem do góry na twardej powierzchni.
- Przytrzymać fiolkę jedną ręką, a palcami drugiej dłoni trzymać korpus strzykawki. Wyciągnąć igłę z fiolki, nie przekrzywiając jej.



- Umieścić strzykawkę na twardej powierzchni i upewnić się, że igła nie ma styczności z powierzchnią. Nie nakładać ponownie osłony igły.

Krok 5. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Wybrać miejsce wstrzyknięcia wokół pępka.
 - Każdego dnia wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
 - Upewnić się, że wybrane miejsce leży w odległości co najmniej 5 centymetrów od pępka.
 - Nie wykonywać wstrzyknięć w miejsce, które jest zaczerwienione, opuchnięte lub podrażnione.



- Oczyszczyć wybrane miejsce za pomocą drugiego gazika nasączonego alkoholem, wykonując koliste ruchy.
- Odczekać około 10 sekund na wyschnięcie skóry.
- Nie dotykać oczyszczonego miejsca, nie wachlować go ani nie dmuchać na nie.

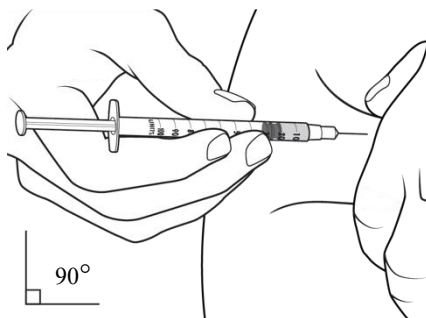
Krok 6. Wstrzyknięcie leku IMCIVREE

- Chwycić strzykawkę między kciukiem a palcem wskazującym dominującej ręki (używanej do pisania).
- Za pomocą drugiej dłoni delikatnie chwycić kciukiem i palcem wskazującym około 5-centymetrowy fragment skóry. Skórę należy przytrzymywać do momentu zakończenia wstrzykiwania.

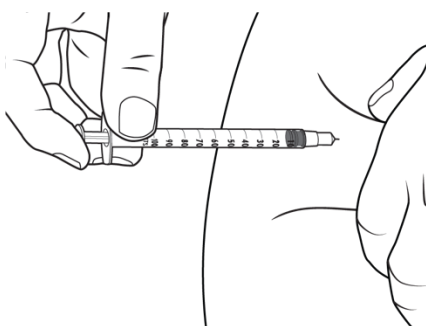


- Przytrzymać strzykawkę pod kątem 90° względem powierzchni skóry i wkuć igłę w miejsce wstrzyknięcia. Upewnić się, że wprowadzono całą długość igły.

- Nie trzymać tłoczka ani nie wciskać go podczas wkłuwania igły.



- Przytrzymując korpus strzykawki między kciukiem a palcem środkowym, powoli wciskać tłoczek palcem wskazującym, aby wstrzyknąć lek.



- Po wstrzyknięciu leku policzyć do 5, aby upewnić się, że cały lek wydostał się ze strzykawki.
- Puścić uchwycony fragment skóry i wyciągnąć igłę.
- Za pomocą gazy delikatnie ucisnąć miejsce wstrzyknięcia, a następnie wyrzucić gazę do śmieci.
- Umieścić zużytą strzykawkę w pojemniku na ostre odpady. Nie wyrzucać jej do śmieci domowych.
- Jeśli w fiolce pozostał lek, umieścić ją w pudełku i do momentu podania kolejnej dawki przechowywać w lodówce lub w bezpiecznym miejscu w temperaturze poniżej 30°C.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IMCIVREE

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku IMCIVREE

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku należy podać kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku IMCIVREE

Ten lek jest przeznaczony do leczenia długotrwałego. W przypadku przerwania stosowania leku może powrócić uczucie głodu i zaniknąć spadek masy ciała. Należy przestrzegać harmonogramu dawkowania ustalonego przez lekarza lub farmaceutę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- znamię na skórze;
- ból głowy;
- nudności;
- wymioty;
- ciemne obszary lub plamy na skórze;
- samoistna erekcja prącia;
- zwiększenie nasilenia erekcji prącia;
- ból, zasinienie lub zapalenie (zaczerwienienie lub obrzęk) w miejscu wstrzyknięcia;
- uczucie zmęczenia.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- nadmierna liczba eozynofiliów, rodzaju krwinek białych;
- uczucie przygnębienia;
- problemy ze snem;
- zaburzenie podniecenia seksualnego;
- zwiększone pożądanie seksualne;
- zawroty głowy;
- biegunka;
- ból brzucha;
- suchość w ustach;
- niestrawność;
- zaparcia;
- zgaga;
- wzdęcia;
- podwyższona aktywność enzymów wątrobowych w badaniach krwi;
- sucha, czerwona lub swędząca skóra;
- wysypka;
- zmiany na skórze;
- wypadanie włosów;
- bóle stawów;
- ból pleców;
- ból mięśni;
- dyskomfort w obrębie żeńskich narządów płciowych;
- uczucie osłabienia;
- ból.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów):

- nieregularne znamię na skórze;
- zaburzenia apetytu;
- uczucie pragnienia;
- zaburzenie snu;
- koszmary senne;
- zmniejszone pożądanie seksualne;
- senność;
- migrenowy ból głowy;
- utrata lub zaburzenia węchu;
- zaburzenia smaku;
- przebarwienie białkówki oczu;
- zawroty głowy;
- uderzenie gorąca;
- ziewanie;
- ciekący nos;
- kaszel;
- wzdęcie brzucha;
- dyskomfort żołądka;
- zwiększone wydzielanie śliny;
- zaczerwienienie skóry;

- linie lub pasma na skórze;
- nadmierna potliwość;
- nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej;
- swędząca wysypka;
- łuszczenie się skóry;
- zmiany kolorów włosów;
- odbarwienie paznokci;
- ciemniejsze i grubsze niż zwykle plamy na skórze;
- bóle stawów;
- ból mięśni lub kości;
- skurcze mięśni;
- ból nóg lub rąk;
- podwyższona aktywność enzymów mięśniowych w badaniach krwi;
- u kobiet trudności z uzyskaniem lub utrzymaniem podniecenia seksualnego;
- ból, dyskomfort lub wrażliwość w obrębie narządów płciowych;
- zaburzenia w obrębie kobiecych narządów płciowych;
- bóle menstruacyjne;
- wrażliwość na ciepło lub zimno (uczucie gorąca lub zimna);
- dreszcze.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IMCIVREE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Do upływu terminu ważności podanego na pudełku i fiolce, ten lek należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Ten lek można też przechowywać w temperaturze pokojowej — nieprzekraczającej 30°C — przez maksymalnie 30 dni albo do upływu terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Wszystkie fiolki (w tym otwarte) należy przechowywać w oryginalnym pudełku, aby chronić je przed światłem. Po pierwszym użyciu fiolki wyrzucić ją po upływie 28 dni.

Nie zamrażać leku.

Jeśli ten lek wystawiono na działanie temperatury przekraczającej 30°C, nie używać go i usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Nie używać tego leku, jeśli pływają w nim cząstki stałe lub jest zmętniały.

Każde wstrzyknięcie wykonywać nową strzykawką.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek IMCIVREE

- Substancją czynną leku jest setmelanotyd. Każda fiolka wielodawkowa zawiera 10 mg setmelanotydu w 1 ml roztworu.

Pozostałe składniki to:

- Alkohol benzylowy (patrz punkt 2 „Lek IMCIVREE zawiera alkohol benzylowy”);
- N-(karbonylometoksyglikol polietylenowy 2000)-1,2-distearoilglicero-3-fosfoetanolamina, sól sodowa (mPEG-2000-DSPE)
- Karmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek IMCIVREE zawiera sól”);
- Mannitol
- Fenol
- Disodu edetynian (patrz punkt 2 „Lek IMCIVREE zawiera sól”);
- Woda do wstrzykiwań
- Kwas solny (do dostosowania pH)
- Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Jak wygląda lek IMCIVREE i co zawiera opakowanie

Lek IMCIVREE ma postać przejrzystego, bezbarwnego do lekko zabarwionego roztworu.

Lek dostarczany jest w szklanych fiolkach z korkiem i kapsłem, zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Lek IMCIVREE dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 fiolkę wielodawkową lub 10 fiolek wielodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>