

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMCIVREE 10 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 10 mg de setmelanotida.

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de setmelanotida em 1 ml de solução injetável.

Excipiente(s) com efeito conhecido

1 ml de solução contém 10 mg de álcool benzílico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção)

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente corada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IMCIVREE é indicado para o tratamento da obesidade e para o controlo da fome associada à síndrome de Bardet-Biedl (BBS), perda de função bialélica no gene da pró-opiomelanocortina (POMC), incluindo PCSK1, e deficiência ou deficiência bialélica do gene do recetor da leptina (LEPR) geneticamente confirmadas em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

IMCIVREE deve ser prescrito e supervisionado por um médico com experiência em obesidade com etiologia genética subjacente.

Posologia

Deficiência de POMC, incluindo PCSK1 e deficiência LEPR

População adulta e crianças com idade superior a 12 anos de idade

Para adultos e crianças dos 12 aos 17 anos de idade, a dose inicial é de 1 mg uma vez por dia, por injeção subcutânea, durante 2 semanas. Após 2 semanas, se a setmelanotida for bem tolerada (ver secção 4.4), a dose pode ser aumentada para uma injeção subcutânea de 2 mg uma vez por dia (Tabela 1). Se o aumento da dose não for tolerado, os doentes podem manter a dose de 1 mg administrada uma vez por dia.

Se se pretender uma perda de peso adicional em doentes adultos, a dose pode ser aumentada para uma injeção subcutânea diária de 2,5 mg. Se a dose de 2,5 mg uma vez por dia for bem tolerada, pode ser aumentada para 3 mg uma vez por dia (Tabela 1).

Em doentes dos 12 aos 17 anos de idade, se o peso se mantiver acima do percentil 90 com a injeção subcutânea de 2 mg uma vez por dia e se for desejada uma perda de peso adicional, a dose pode ser aumentada para 2,5 mg, com uma dose máxima de 3 mg uma vez por dia (Tabela 1).

Tabela 1 Titulação da dose em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos

Semana	Dose diária	Volume a injetar
Semanas 1–2	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 2 mg uma vez por dia for bem tolerada	2,5 mg uma vez por dia	0,25 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 2,5 mg uma vez por dia for bem tolerada	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

População pediátrica (crianças entre 6 e <12 anos de idade)

Para doentes entre 6 e <12 anos de idade, a dose inicial é de 0,5 mg uma vez por dia, por via subcutânea, durante 2 semanas. Se esta dose for tolerada após 2 semanas, a dose pode ser aumentada para 1 mg uma vez por dia. Se o aumento da dose não for tolerado, os doentes pediátricos podem manter a dose de 0,5 mg administrada uma vez por dia. Se a dose de 1 mg for tolerada após 2 semanas, a dose pode ser aumentada para 2 mg uma vez por dia. Se o peso permanecer acima do percentil 90 com a injeção subcutânea de 2 mg uma vez por dia e for desejada uma perda de peso adicional, a dose pode ser aumentada para 2,5 mg uma vez por dia (Tabela 2).

Tabela 2 Titulação da dose para doentes pediátricos entre 6 e <12 anos de idade

Semana	Dose diária	Volume a injetar
<i>Doentes entre 6 e <12 anos de idade</i>		
Semanas 1–2	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semanas 3–5	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Semana 6 e seguintes	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 2 mg uma vez por dia for bem tolerada	2,5 mg uma vez por dia	0,25 ml uma vez por dia

O médico prescritor deve avaliar periodicamente a resposta à terapêutica com setmelanotida. Em crianças em crescimento, deve ser avaliado o impacto da perda de peso no crescimento e na maturação (ver secção 4.4).

É possível manter a perda de peso e o controlo da fome associados à setmelanotida desde que a terapêutica seja continuada ininterruptamente. Se o tratamento for interrompido, ou se não se mantiver a adesão ao regime posológico, os sintomas de obesidade por deficiência de POMC e LEPR voltarão a manifestar-se.

Síndrome de Bardet-Biedl

População adulta e crianças com idade superior a 16 anos

Para adultos e crianças entre 16 e 17 anos de idade, deve ser seguida a titulação da dose apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 Titulação da dose em adultos e crianças com idade igual ou superior a 16 anos

Semana	Dose diária	Volume a injetar
Semanas 1–2	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia

Semana 3 e seguintes (se a dose de 2 mg uma vez por dia for bem tolerada)	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia
---	----------------------	------------------------

Se a dose inicial de 2 mg não for tolerada, a dose será reduzida para 1 mg (0,1 ml) uma vez por dia. Se a dose de 1 mg uma vez por dia for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

Após a dose inicial, se uma dose subsequente não for tolerada, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se a dose reduzida for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

População pediátrica (crianças entre 6 e <16 anos de idade)

Para doentes entre 6 e <16 anos de idade, deve ser seguida a titulação da dose apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 Titulação da dose para doentes pediátricos entre 6 e <16 anos de idade

Semana	Dose diária	Volume a injetar
Semana 1	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Semana 2 (se a dose de 1 mg uma vez por dia for bem tolerada)	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes (se a dose de 2 mg uma vez por dia for bem tolerada)	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

Se a dose inicial de 1 mg não for tolerada, a dose será reduzida para 0,5 mg (0,05 ml) uma vez por dia. Se a dose de 0,5 mg uma vez por dia for tolerada, a dose será aumentada para 1 mg uma vez por dia e continuar-se-á a titulação da dose.

Após a dose inicial, se uma dose subsequente não for tolerada, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se a dose reduzida for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

O médico prescritor deve avaliar periodicamente a resposta à terapêutica com setmelanotida. Em crianças em crescimento, deve ser avaliado o impacto da perda de peso no crescimento e na maturação (ver secção 4.4).

É possível manter a perda de peso e o controlo da fome associados à setmelanotida desde que a terapêutica seja continuada ininterruptamente. Se o tratamento for interrompido, ou se não se mantiver a adesão ao regime posológico, os sintomas de obesidade e/ou fome associadas a BBS voltarão a manifestar-se.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, deve ser retomado o regime com a dose prescrita uma vez por dia, na administração seguinte planeada.

Populações especiais

Compromisso renal

Deficiência de POMC, incluindo PCSK1 e deficiência de LEPR

Para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2), não são necessários quaisquer ajustes posológicos.

Para adultos e crianças entre 12 e 17 anos de idade com compromisso renal grave (ver secção 5.2), deve ser seguida a titulação da dose apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 Titulação da dose em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a

12 anos com compromisso renal grave

Semana	Dose diária	Volume a injetar
Semanas 1–2	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes (se a dose de 0,5 mg uma vez por dia for bem tolerada)	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 1 mg uma vez por dia for bem tolerada	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 2 mg uma vez por dia for bem tolerada	2,5 mg uma vez por dia	0,25 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 2,5 mg uma vez por dia for bem tolerada	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

Se a dose inicial de 0,5 mg não for tolerada, a dose será reduzida para 0,25 mg (0,025 ml) uma vez por dia. Se a dose de 0,25 mg uma vez por dia for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

Após a dose inicial, se a dose subsequente não for tolerada, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se a dose reduzida for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

Para os doentes entre 6 e <12 anos de idade com compromisso renal grave, deve ser seguida a titulação da dose apresentada na Tabela 6.

Tabela 6 Titulação da dose em doentes pediátricos entre 6 e <12 anos de idade com compromisso renal grave

Semana	Dose diária	Volume a injetar
Semanas 1–2	0,25 mg uma vez por dia	0,025 ml uma vez por dia
Semanas 3–5 (se a dose de 0,25 mg uma vez por dia for bem tolerada)	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semana 6 e seguintes (se a dose de 0,5 mg uma vez por dia for bem tolerada)	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 1 mg uma vez por dia for bem tolerada	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia

Se a dose inicial de 0,25 mg não for tolerada, o tratamento deve ser descontinuado.

Após a dose inicial, se a dose subsequente não for tolerada, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se a dose reduzida for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

A setmelanotida não foi estudada em doentes com doença renal em fase terminal. A setmelanotida não deve ser administrada a doentes com doença renal em fase terminal (ver secção 5.2).

Síndrome de Bardet-Biedl

Para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2), não são necessários quaisquer ajustes posológicos.

Para adultos e crianças entre 16 e 17 anos de idade com compromisso renal grave (ver secção 5.2), deve ser seguida a titulação da dose apresentada na Tabela 7.

Tabela 7 Titulação da dose em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 16 anos com compromisso renal grave

Semana	Dose diária	Volume a injetar
Semanas 1–2	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes (se a dose de 0,5 mg uma vez por dia for bem tolerada)	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 1 mg uma vez por dia for bem tolerada	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia

Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 2 mg uma vez por dia for bem tolerada	2,5 mg uma vez por dia	0,25 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 2,5 mg uma vez por dia for bem tolerada	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

Se a dose inicial de 0,5 mg não for tolerada, a dose será reduzida para 0,25 mg (0,025 ml) uma vez por dia. Se a dose de 0,25 mg uma vez por dia for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

Após a dose inicial, se a dose subsequente não for tolerada, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se a dose reduzida for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

Para os doentes entre 6 e <16 anos de idade com compromisso renal grave, deve ser seguida a titulação da dose apresentada na Tabela 8.

Tabela 8 Titulação da dose em doentes pediátricos entre 6 e <16 anos de idade com compromisso renal grave

Semana	Dose diária	Volume a injetar
Semanas 1–2	0,25 mg uma vez por dia	0,025 ml uma vez por dia
Semanas 3–5 (se a dose de 0,25 mg dose uma vez por dia for bem tolerada)	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semana 6 e seguintes (se a dose de 0,5 mg dose uma vez por dia for bem tolerada)	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Se a resposta clínica for insuficiente e a dose de 1 mg uma vez por dia for bem tolerada	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia

Se a dose inicial de 0,25 mg não for tolerada, o tratamento deve ser descontinuado.

Após a dose inicial, se a dose subsequente não for tolerada, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se a dose reduzida for tolerada, continuar-se-á a titulação da dose.

A setmelanotida não foi estudada em doentes com doença renal em fase terminal. A setmelanotida não deve ser administrada a doentes com doença renal em fase terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A setmelanotida não foi estudada em doentes com compromisso hepático. A setmelanotida não deve ser administrada a doentes com compromisso hepático.

População pediátrica (<6 anos)

A segurança e eficácia da setmelanotida em crianças com idade inferior a 6 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Apesar de não terem sido observadas diferenças aparentes relacionadas com a idade, os dados obtidos de doentes idosos não são suficientes para determinar se respondem de forma diferente dos doentes mais novos. Não existem evidências que indiquem a necessidade de precauções especiais no tratamento de uma população idosa (ver secção 5.2).

Modo de administração

Para uso por via subcutânea.

A setmelanotida deve ser injetada uma vez por dia, no início do dia (para maximizar a redução da fome durante o período de vigília), independentemente do horário das refeições.

A setmelanotida deve ser injetada por via subcutânea no abdômen, alternando todos os dias a zona do abdômen onde é administrada.

Antes do início do tratamento, os doentes devem ser treinados pelo seu profissional de saúde sobre a técnica de injeção adequada, para reduzir o risco de erros de administração, tais como picadas acidentais com a agulha e administração incompleta da dose. Consulte o folheto informativo para obter instruções completas de administração com ilustrações.

A setmelanotida deve ser administrada utilizando os volumes de seringa e tamanhos de seringa apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 Seringa de administração e tamanho da agulha, por dose de setmelanotida

Dose de setmelanotida	Seringa	Calibre e comprimento da agulha
Para doses de: 0,25 mg (0,025 ml ou 2,5 unidades) uma vez por dia	Seringa de 0,3 ml com incrementos de 0,5 unidade (meia unidade)	Calibre 29 a 31 Agulha de 6 mm a 13 mm
Para doses de: 0,5 mg a 3 mg (0,05 ml a 0,3 ml) uma vez por dia	Seringa de 1 ml com incrementos de dosagem de 0,01 ml	Calibre 28 a 29 Agulha de 6 mm a 13 mm

Ver secção 6.6 para instruções sobre o manuseamento de IMCIVREE.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização da pele

A setmelanotida pode levar a um aumento generalizado da pigmentação cutânea e ao escurecimento de nevos preexistentes devido ao seu efeito farmacológico (ver secções 4.8 e 5.1). Devem ser realizados anualmente exames cutâneos de corpo inteiro para monitorizar quaisquer lesões pigmentares de pele preexistentes e novas, antes e durante o tratamento com setmelanotida.

Monitorização da frequência cardíaca e da pressão arterial

Em doentes tratados com setmelanotida, a frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas como parte da prática clínica de rotina em cada consulta médica (pelo menos a cada 6 meses).

Ereção prolongada do pénis

Foram notificadas ereções espontâneas do pénis em ensaios clínicos com a setmelanotida (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem uma ereção do pénis com uma duração superior a 4 horas devem ser instruídos a procurar assistência médica de emergência para potencial tratamento do priapismo.

Depressão

Nos ensaios clínicos, foi notificada depressão em doentes tratados com setmelanotida (ver secção 4.8).

Os doentes com depressão devem ser monitorizados em cada consulta médica durante o tratamento com IMCIVREE. Deve ser considerada a descontinuação de IMCIVREE se os doentes apresentarem pensamentos ou comportamentos suicidas.

População pediátrica

O médico prescritor deve avaliar periodicamente a resposta à terapêutica com setmelanotida. Em crianças em crescimento, deve ser avaliado o impacto da perda de peso no crescimento e na maturação. O médico prescritor deve monitorizar o crescimento (altura e peso) utilizando curvas de crescimento adaptadas à idade e ao sexo.

Excipientes

Álcool benzílico

Este medicamento contém 10 mg de álcool benzílico em cada ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

As doentes grávidas ou a amamentar devem ser avisadas do risco potencial do excipiente álcool benzílico, que pode acumular-se ao longo do tempo e causar acidose metabólica.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ou renal, devido ao risco potencial do excipiente álcool benzílico, que pode acumular-se ao longo do tempo e causar acidose metabólica (ver também secção 4.2).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Estudos *in vitro* demonstraram que a setmelanotida tem um baixo potencial para interações farmacocinéticas relacionadas com os transportadores do citocromo P450 (CYP) e com a ligação às proteínas plasmáticas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da setmelanotida em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. No entanto, a administração de setmelanotida a coelhas grávidas resultou numa diminuição do consumo alimentar materno, conduzindo a efeitos embriofetais (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, IMCIVREE não deve ser iniciado durante a gravidez nem se a mulher estiver a tentar engravidar, uma vez que a perda de peso durante a gravidez pode resultar em problemas para o feto.

Se uma doente estiver a tomar setmelanotida e tiver atingido um peso estável e engravidar, deve considerar-se a manutenção do tratamento com setmelanotida, uma vez que não existe evidência de teratogenicidade nos dados não clínicos. Se uma doente estiver a tomar setmelanotida e continuar a perder peso e engravidar, a setmelanotida deve ser descontinuada ou a dose reduzida, monitorizando o aumento de peso recomendado durante a gravidez. O médico responsável pelo tratamento deve monitorizar cuidadosamente o peso durante a gravidez numa doente que esteja a tomar setmelanotida.

As doentes grávidas devem ser avisadas do risco potencial do excipiente álcool benzílico (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se a setmelanotida é excretada no leite humano. Um estudo não clínico demonstrou que a setmelanotida era excretada no leite de ratos fêmea a amamentar. Não foram detetadas concentrações quantificáveis de setmelanotida no plasma de crias amamentadas (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com IMCIVREE, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

As doentes a amamentar devem ser avisadas do risco potencial do excipiente álcool benzílico (ver secção 4.4).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito da setmelanotida na fertilidade. Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de IMCIVREE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são doenças de hiperpigmentação (56%), reações no local da injeção (45%), náuseas (31%) e cefaleias (20%).

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas observadas em ensaios clínicos são apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência, de acordo com a convenção MedDRA sobre frequência, definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabela 10 Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência		
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperpigmentação cutânea	Prurido, pele seca, hiperidrose, descoloração da pele, lesão da pele, alopecia	Efélides, eritema, erupção cutânea, estrias cutâneas, alterações da cor do cabelo, lentigo, mácula, quisto dérmico, dermatite, alterações ungueais, descoloração das unhas, erupção papulosa
Perturbações gerais e	Reações no local da	Fadiga,	Dor no peito,

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência		
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
alterações no local de administração	injeção	astenia, dor	intolerância à temperatura, prurido no local de aplicação, arrepios, sensação de frio, sensação de calor
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Diarreia, dor abdominal, boca seca, dispepsia, obstipação, desconforto abdominal	Descoloração das gengivas, distensão abdominal, hipersecreção salivar, flatulência, afeção de refluxo gastroesofágico
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas	Sonolência, hiperestesia, enxaqueca, parosmia, disgeusia, ansiedade, humor modificado
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Ereção espontânea do pênis	Aumento da ereção, perturbação do processo de excitação sexual, aumento da libido	Transtorno da excitação sexual feminina, desconforto genital, perturbação genital feminina, hiperestesia genital, perturbação da ejaculação, diminuição da libido
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão, insónia	Humor depressivo, perturbação do sono, pesadelo
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		Nevo melanocítico	Nevo displásico, nevo ocular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nas costas, mialgia, espasmos musculares, dor na extremidade	Artralgia, dor musculoesquelética no peito
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Bocejos, Tosse, rinorreia
Afeções oculares			Descoloração da esclerótida, icterícia ocular
Vasculopatias		Rubor quente	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

Ocorreram reações no local da injeção em 45% dos doentes tratados com setmelanotida. As reações mais frequentes no local da injeção foram eritema no local da injeção (27%), prurido no local da injeção (21%), endurecimento no local da injeção (13%) e dor no local da injeção (13%). Estas reações foram tipicamente ligeiras, de curta duração, e não progrediram nem levaram à descontinuação da terapêutica. As reações no local da injeção incluem acontecimentos associados ao local da injeção de eritema, prurido, edema, dor, endurecimento, contusão, reação, inchaço, hemorragia, hipersensibilidade, hematoma, nódulo, descoloração, erosão, inflamação, irritação, calor, atrofia, desconforto, secura, massa, hipertrofia, erupção cutânea, cicatriz, abcesso e urticária.

Hiperpigmentação

Observou-se escurecimento da pele em 56% dos doentes tratados com setmelanotida. Isto ocorreu geralmente no período de 2 a 3 semanas após o início da terapêutica, continuou durante o tratamento e resolveu-se após a interrupção do tratamento. Este escurecimento da pele é baseado no mecanismo de ação, resultante da estimulação do recetor MC1. As perturbações de hiperpigmentação incluem hiperpigmentação da pele, descoloração da pele, efélides, alterações da cor do cabelo, lentigo, mácula, descoloração das unhas, melanodermia, alteração da pigmentação, hipopigmentação da pele, lentigo solar, acantose nigricans, manchas café-com-leite, hiperplasia melanocítica, nevo melanocítico, pigmentação das unhas, descoloração das gengivas, pigmentação dos lábios, descoloração da língua, hiperpigmentação das gengivas, descoloração da mucosa oral e nevo do olho.

Doenças gastrointestinais

Foram descritas náuseas e vômitos em 31 % e 12% dos doentes tratados com setmelanotida, respetivamente. As náuseas e os vômitos ocorreram geralmente no início da terapêutica (no primeiro mês), foram ligeiras e não levaram à interrupção da terapêutica. Estes efeitos foram transitórios e não afetaram o cumprimento das injeções diárias recomendadas.

Ereção do pénis

Foi notificada ereção do pénis espontânea e aumento da ereção em 20% e 8% dos doentes do sexo masculino tratados com setmelanotida, respetivamente; nenhum destes doentes relatou ereções prolongadas (duração superior a 4 horas) que necessitassem de avaliação médica urgente (ver secção 4.4). Este efeito pode ser devido à estimulação neural do recetor de melanocortina 4 (MC4).

Imunogenicidade

Devido às propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos que contêm proteínas ou péptidos, os doentes podem desenvolver anticorpos na sequência do tratamento com setmelanotida. Não foram observados declínios rápidos nas concentrações de setmelanotida que pudessem sugerir a presença de anticorpos antifármaco. Em ensaios clínicos (RM-493-012 e RM-493-015), a taxa de doentes adultos e pediátricos com deficiência de POMC ou de LEPR que testaram positivo a anticorpos contra a setmelanotida foi de 68 % (19 em 28) e 32 % testaram negativo. Os 68 % dos doentes que testaram positivo a anticorpos contra a setmelanotida tiveram resultados inconclusivos no teste de confirmação.

Cerca de 13% dos doentes adultos e pediátricos com deficiência de LEPR (3 doentes) tiveram um teste positivo confirmado para anticorpos contra a alfa-MSH que foram classificados como sendo de baixo título e não persistentes. Destes 3 doentes (13%), 2 testaram positivo após o tratamento com IMCIVREE e 1 testou positivo antes do tratamento. Nenhum dos doentes com deficiência de POMC teve um resultado confirmado de anticorpos contra a alfa-MSH.

Um doente pediátrico com BBS com ≥ 12 anos de idade teve um teste positivo confirmado para anticorpos antifármaco à setmelanotida com uma titulação muito baixa.

População pediátrica

Um total de 112 doentes pediátricos (n=26 entre 6 e <12 anos de idade, n=86 entre 12 e <18 anos de idade) foram expostos à setmelanotida, incluindo 14 doentes pediátricos com obesidade por deficiência de POMC ou LEPR que participaram nos ensaios clínicos principais (n=6 entre 6 e

<12 anos de idade, n=8 entre 12 e <18 anos de idade) e 28 doentes pediátricos com BBS (n=8 entre 6 e <12 anos de idade, n=20 entre 12 e <18 anos de idade). A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas foram semelhantes nas populações adulta e pediátrica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Os sintomas da sobredosagem com setmelanotida podem incluir náuseas e ereção do pénis. Em caso de sobredosagem, deve ser iniciado um tratamento de suporte adequado, de acordo com os sinais clínicos e sintomas do doente. Em caso de sobredosagem, a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitorizadas regularmente ao longo de 48 horas ou enquanto for clinicamente relevante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: ainda não atribuído, código ATC: A08AA12

Mecanismo de ação

A setmelanotida é um agonista seletivo dos recetores MC4. Os recetores MC4 no cérebro estão envolvidos na regulação da fome, da saciedade e do gasto energético. Nas formas genéticas de obesidade associadas à ativação insuficiente do recetor MC4, acredita-se que a setmelanotida restabelece a atividade da via do recetor MC4 para reduzir a fome e promover a perda de peso através da diminuição da ingestão calórica e do aumento do gasto energético.

Efeitos farmacodinâmicos

Pigmentação cutânea

A setmelanotida é um agonista seletivo do recetor MC4, com menor atividade no recetor de melanocortina 1 (MC1). O recetor MC1 é expresso nos melanócitos e a ativação deste recetor leva à acumulação de melanina e ao aumento da pigmentação da pele independentemente da luz ultravioleta (ver secções 4.4 e 4.8).

Eficácia e segurança clínicas

Deficiência de POMC, incluindo PCSK1 e deficiência de LEPR

A segurança e eficácia da setmelanotida para o tratamento da obesidade por deficiência de POMC e LEPR foram estabelecidas em 2 estudos principais abertos de conceção idêntica com a duração de 1 ano, cada um dos quais com um período de suspensão da terapêutica, em dupla ocultação e controlado por placebo:

- O Estudo 1 (RM-493-012) incluiu doentes com idade igual ou superior a 6 anos com obesidade por deficiência de POMC (incluindo PCSK1) geneticamente confirmada.
- O Estudo 2 (RM-493-015) incluiu doentes com idade igual ou superior a 6 anos com obesidade por deficiência de LEPR geneticamente confirmada.

Em ambos os estudos, os doentes adultos apresentavam um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². O peso das crianças era \geq percentil 95, avaliado através de um gráfico de crescimento.

A titulação da dose decorreu durante um período de 2 a 12 semanas, seguido de um período de tratamento aberto de 10 semanas. Os doentes que conseguiram uma perda de peso de pelo menos 5 kg (ou uma perda de peso de pelo menos 5 % se o peso inicial fosse <100 kg) no final do período de tratamento aberto prosseguiram para um período de suspensão da terapêutica, em dupla ocultação e controlado por placebo, com a duração de 8 semanas (4 semanas de tratamento com placebo e 4 semanas de tratamento com setmelanotida). Após a sequência de suspensão, os doentes reiniciaram o tratamento ativo com setmelanotida na dose terapêutica por um período até 32 semanas. Vinte e um doentes (10 no Estudo 1 e 11 no Estudo 2) foram tratados durante pelo menos 1 ano e foram incluídos nas análises de eficácia.

Foram recolhidos dados adicionais complementares num estudo da iniciativa do investigador e num estudo de extensão em curso.

Estudo 1 (RM-493-012)

No Estudo 1, 80 % dos doentes com obesidade por deficiência de POMC atingiram o objetivo primário, com uma perda de peso ≥ 10 % após 1 ano de tratamento com setmelanotida, e 50 % dos doentes com obesidade por deficiência de POMC atingiram uma melhoria predefinida clinicamente significativa ≥ 25 % na pontuação de fome em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano (Tabela 11).

No Estudo 1, foram notificadas reduções percentuais médias estatisticamente significativas e clinicamente significativas de 25,6 % do peso corporal em relação ao valor inicial. As alterações na sensação de fome foram avaliadas através de um questionário para doentes e cuidadores preenchido diariamente sobre a «maior sensação de fome nas últimas 24 horas» ao fim de 1 ano para doentes com idade ≥ 12 anos. No Estudo 1, foram notificadas reduções percentuais médias estatisticamente significativas e clinicamente significativas de 27,1 % do nível de fome em relação aos valores iniciais, considerando o valor médio semanal da pontuação de fome nas últimas 24 horas (Tabela 12).

Quando o tratamento com a setmelanotida foi suspenso em doentes que tinham perdido peso durante o período de 10 semanas sem ocultação, estes doentes ganharam peso (Figura 1) e as pontuações médias de fome aumentaram ao longo das 4 semanas de tratamento com o placebo.

Tabela 11 Proporção de doentes do Estudo 1 que conseguiram uma perda de peso de pelo menos 10 % e percentagem de doentes que conseguiram uma melhoria do nível de fome diário de pelo menos 25 % em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano

Parâmetro	Resultado estatístico	
Doentes que conseguiram uma perda de peso de pelo menos 10 % ao fim de 1 ano (N=10)	n (%)	8 (80,0 %)
	IC 90 % ¹	(49,31 %, 96,32 %)
	Valor de p ²	<0,0001
Doentes que conseguiram uma melhoria do nível de fome de pelo menos 25 % em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	IC 90 % ¹	(19,29, 80,71)
	Valor de p ¹	0,0004

Nota: O conjunto de análise inclui doentes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo e tiveram pelo menos 1 avaliação inicial.

1. Com base no método de Clopper-Pearson (exato)

2. Com o teste da hipótese nula: proporção = 5 %

Tabela 12 Alteração percentual do peso e do nível de fome em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano no Estudo 1

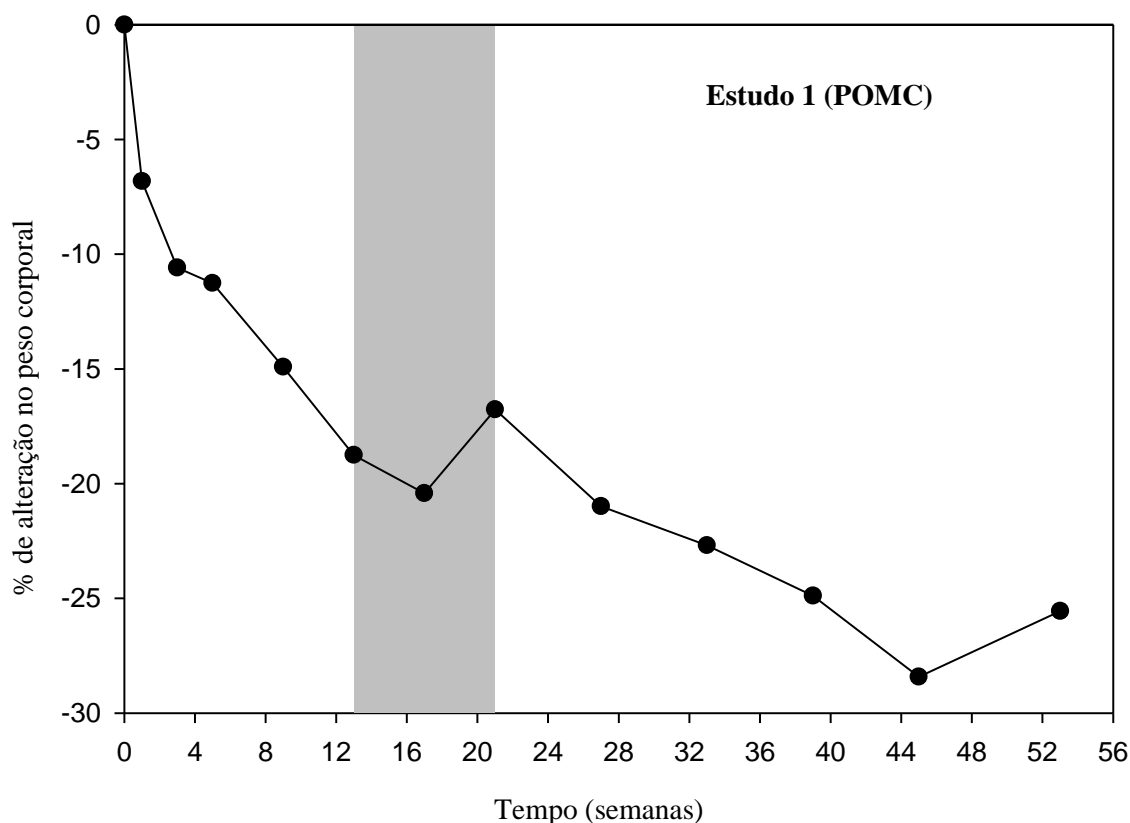
Parâmetro	Resultado estatístico	Peso corporal (kg) (N=9)	Pontuação de fome ¹ (N=7)
Início do estudo	Média (DP)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediana	114,7	8,0
	Mín., Máx.	55,9, 186,7	7, 9
1 ano	Média (DP)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediana	82,7	6,0

Parâmetro	Resultado estatístico	Peso corporal (kg) (N=9)	Pontuação de fome ¹ (N=7)
	Mín., Máx.	54,5, 121,8	3, 8
Alteração percentual desde o início do estudo até 1 ano (%)	Média (DP)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediana	-27,3	-14,29
	Mín., Máx.	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	Média de MQ	-25,39	-27,77
	IC 90 %	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	Valor de p	<0,0001	0,0005

Nota: Esta análise inclui doentes que receberam pelo menos uma dose do fármaco do estudo, tiveram pelo menos uma avaliação inicial e demonstraram uma perda de peso ≥ 5 kg (ou 5 % do peso corporal se o peso inicial fosse <100 kg) durante o período de tratamento aberto de 12 semanas e prosseguiram para o período de suspensão em dupla ocultação controlado por placebo.

¹ A fome foi classificada entre 0 e 10 numa escala de tipo Likert; 0 = sem nenhuma fome e 10 = a maior sensação de fome possível. Todos os dias era registada num diário uma pontuação de fome cujo valor médio foi usado para calcular uma pontuação semanal para efeitos de análise.

Figura 1 Alteração percentual do peso corporal em relação ao valor inicial por consulta (Estudo 1 [N=9])



Estudo 2 (RM-493-015)

No Estudo 2, 46 % dos doentes com obesidade por deficiência de LEPR atingiram o objetivo primário, com uma perda de peso ≥ 10 % após 1 ano de tratamento com setmelanotida, e 73 % dos doentes com obesidade por deficiência de LEPR atingiram uma melhoria predefinida clinicamente significativa ≥ 25 % na pontuação de fome em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano (Tabela 13).

No Estudo 2, foram notificadas reduções percentuais médias estatisticamente significativas e clinicamente significativas de 12,5 % do peso corporal em relação ao valor inicial. As alterações na sensação de fome foram avaliadas através de um questionário para doentes e cuidadores preenchido

diariamente sobre a «maior sensação de fome nas últimas 24 horas» ao fim de 1 ano para doentes com idade ≥ 12 anos. No Estudo 2, foram notificadas reduções percentuais médias estatisticamente significativas e clinicamente significativas de 43,7 % do nível de fome em relação aos valores iniciais, considerando o valor médio semanal da pontuação de fome nas últimas 24 horas (Tabela 14).

Quando o tratamento com a setmelanotida foi suspenso em doentes que tinham perdido peso durante o período de 10 semanas sem ocultação, estes doentes ganharam peso (Figura 2) e as pontuações médias de fome aumentaram ao longo das 4 semanas de tratamento com o placebo.

Tabela 13 Proporção de doentes do Estudo 2 que conseguiram uma perda de peso de pelo menos 10 % e proporção de doentes que conseguiram uma melhoria do nível de fome diário de pelo menos 25 % em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano

Parâmetro	Resultado estatístico	
Doentes que conseguiram uma perda de peso de pelo menos 10 % ao fim de 1 ano (N=11)	n (%)	5 (45,5 %)
	IC 90 % ¹	(19,96 %, 72,88 %)
	Valor de p ²	0,0002
Doentes que conseguiram uma melhoria do nível de fome de pelo menos 25 % em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	IC 90 % ¹	(43,56, 92,12)
	Valor de p ¹	<0,0001

Nota: O conjunto de análise inclui doentes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo e tiveram pelo menos 1 avaliação inicial.

1. Com base no método de Clopper-Pearson (exato)

2. Com o teste da hipótese nula: proporção = 5 %

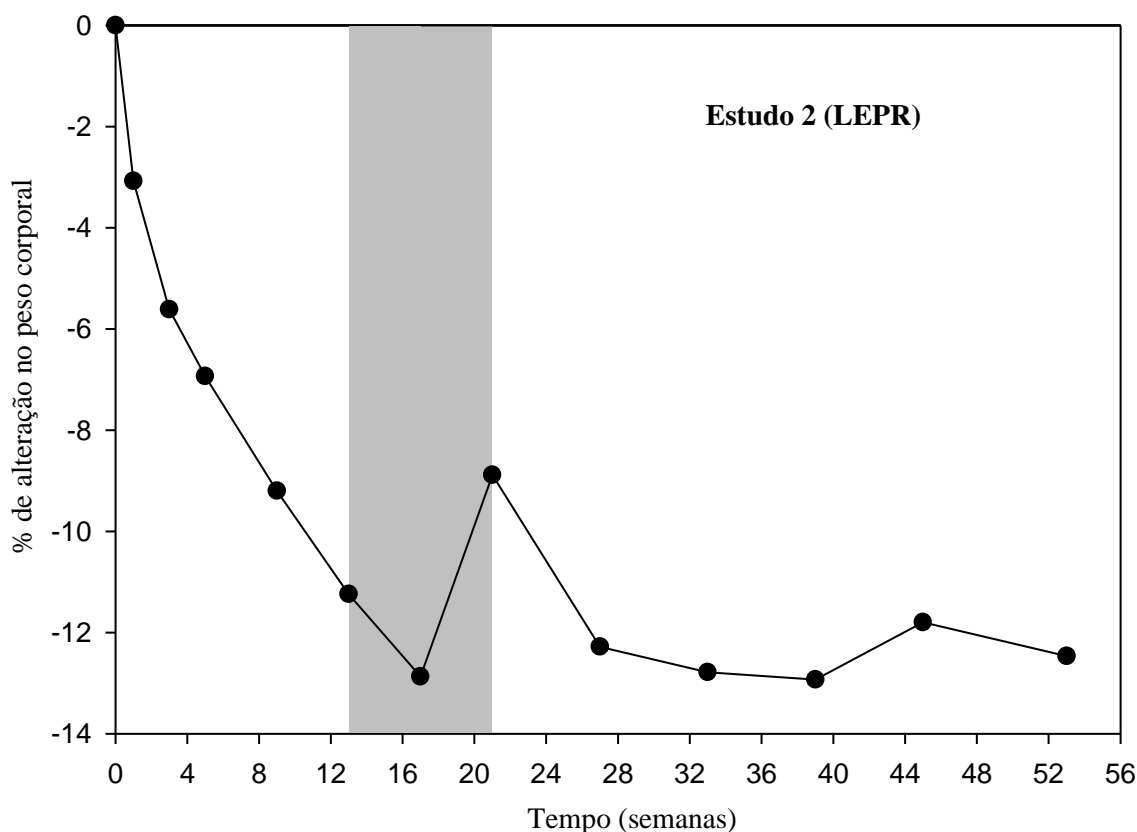
Tabela 14 Alteração percentual do peso e do nível de fome em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano no Estudo 2

Parâmetro	Resultado estatístico	Peso corporal (kg) (N=7)	Pontuação de fome ¹ (N=7)
Início do estudo	Média (DP)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediana	120,5	7,0
	Mín., Máx.	89,4, 170,4	6, 8
1 ano	Média (DP)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediana	104,1	3,0
	Mín., Máx.	81,7, 149,9	2, 8
Alteração percentual desde o início do estudo até 1 ano (%)	Média (DP)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediana	-15,3	-52,7
	Mín., Máx.	-23,3, 0,1	-67, 0
	Média de MQ	-12,47	-41,93
	IC 90 %	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	Valor de p	<0,0001	<0,0001

Nota: Esta análise inclui doentes que receberam pelo menos uma dose do fármaco do estudo, tiveram pelo menos uma avaliação inicial e demonstraram uma perda de peso ≥ 5 kg (ou 5 % do peso corporal se o peso inicial fosse <100 kg) durante o período de tratamento aberto de 12 semanas e prosseguiram para o período de suspensão em dupla ocultação controlado por placebo.

¹ A fome foi classificada entre 0 e 10 numa escala de tipo Likert; 0 = sem nenhuma fome e 10 = a maior sensação de fome possível. Todos os dias era registada num diário uma pontuação de fome cujo valor médio foi usado para calcular uma pontuação semanal para efeitos de análise.

Figura 2 Alteração percentual do peso corporal em relação ao valor inicial por consulta (Estudo 2 [N=7])



Síndrome de Bardet-Biedl

Estudo 3 (RM-493-023)

A segurança e eficácia de IMCIVREE no tratamento de doentes com idade igual ou superior a 6 anos com obesidade devido a BBS foram avaliadas num estudo clínico de 1 ano com um período de 14 semanas controlado por placebo (Estudo 3 [RM-493 023]). No estudo participaram doentes com idade igual ou superior a 6 anos com obesidade e BBS. Os doentes adultos tinham um IMC de ≥ 30 kg/m². Os doentes pediátricos tinham um IMC \geq percentil 97 para a idade e sexo, avaliado através de gráficos de crescimento.

Os doentes elegíveis integraram um período de tratamento aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo de 14 semanas (Período 1), seguido de um período de tratamento aberto de 38 semanas (Período 2) no qual todos os doentes receberam setmelanotida. Para manter a ocultação durante o Período 2, foi feita uma titulação da dose até uma dose fixa de 3 mg durante as primeiras 2 semanas do Período 1 e do Período 2. Trinta e dois doentes foram tratados durante, pelo menos, 1 ano e estão incluídos nas análises de eficácia.

No Estudo 3, 35,7% dos doentes com BBS com ≥ 12 anos de idade e 46,7% dos doentes com BBS com ≥ 18 anos de idade atingiram o objetivo primário, com uma perda de peso $\geq 10\%$ após 1 ano de tratamento com setmelanotida (Tabela 15). O efeito de IMCIVREE no peso corporal em doentes avaliados pelo investigador como tendo insuficiência cognitiva foi semelhante aos doentes sem insuficiência cognitiva.

No Estudo 3, ~52 semanas de tratamento com setmelanotida resultaram em reduções clinicamente significativas na pontuação Z do IMC em 100% dos doentes com < 12 anos de idade, com resultados consistentes observados em doentes com ≥ 12 e < 18 anos de idade. Nos doentes com < 18 anos de idade, a redução média desde o início do estudo na pontuação Z do IMC por idade e sexo foi de 0,75 e a redução média desde o início do estudo na percentagem do percentil 95 para o IMC por idade e sexo

foi de 17,3%.

Os doentes com idade igual ou superior a 12 anos que conseguiram notificar o seu nível de fome, registaram o seu nível de fome máximo sentido diariamente num diário, o qual foi depois avaliado pelo Item 2 do Questionário de Fome Diária. A fome foi classificada numa escala de 11 pontos desde 0 («nenhuma fome») a 10 («maior fome possível»). No Estudo 3, foram notificadas reduções médias estatisticamente significativas e clinicamente significativas de 30,5% em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano (Tabela 16).

Tabela 15 Peso corporal (kg) – proporção de todos os doentes, doentes com BBS com ≥ 12 anos e doentes com BBS com ≥ 18 anos que conseguiram uma perda de peso de, pelo menos, 10% em relação ao valor inicial ao fim de 1 ano (Estudo 3 [conjunto de análise completo])

Parâmetro	Resultado estatístico ¹	Doentes ≥ 12 anos de idade	Doentes ≥ 18 anos de idade
Doentes que conseguiram uma perda de peso de, pelo menos, 10% ao fim de 1 ano	N	28	15
	%	35.7	46.7
	IC 95% ¹	(18, 6; 55.9)	(21,3; 73,4)
	Valor de p	0,0002	0,0003

¹ % estimada, intervalo de confiança de 95% e valor de p baseiam-se na Regra de Rubin. O valor de p é unilateral e comparado com alfa=0,025.

Tabela 16 Pontuações de fome diária –alteração desde o início do estudo até 1 ano em todos os doentes e doentes com BBS com ≥ 12 anos de idade (Estudo 3 [conjunto de análise completo])

Parâmetro	Resultado estatístico	Doentes ≥ 12 anos de idade
Início do estudo	N	14
	Média (DP)	6,99 (1,893)
	Mediana	7,29
	Mín.; Máx.	4,0; 10,0
Semana 52	N	14
	Média (DP)	4,87 (2,499)
	Mediana	4,43
	Mín.; Máx.	2,0; 10,0
Alteração na semana 52	N	14
	Média (DP)	-2,12 (2,051)
	Mediana	-1,69
	Mín.; Máx.	-6,7; 0,0
	IC 95% ¹	-3,31; -0,94
	Valor de p ¹	0,0010
Alteração percentual na semana 52	N	14
	Média (DP)	-30,45 (26,485)
	Mediana	-25,00
	Mín.; Máx.	-77,0; 0,0
	IC 95% ¹	-45,74; -15,16
	Valor de p ¹	0,0004

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; Máx.=máximo; Mín.=mínimo; DP=desvio padrão.

¹ IC 95% e valor de p baseiam-se na Regra de Rubin; o valor de p é unilateral.

Nota: O início do estudo corresponde à última avaliação antes do início da setmelanotida em ambos os estudos.

Nota: O Questionário da Fome Diária não é administrado a doentes com <12 anos de idade ou a doentes com insuficiência cognitiva conforme avaliada pelo investigador.

Observaram-se melhorias numéricas gerais em parâmetros cardiometabólicos, tais como pressão arterial, lípidos, parâmetros glicémicos e circunferência da cintura, fundamentando o efeito de IMCIVREE na perda de peso.

População pediátrica

Nos estudos clínicos, 42 dos doentes tratados com setmelanotida tinham entre 6 e 17 anos de idade no início do estudo (14 doentes com deficiência de POMC, PCSK1 ou LEPR e 28 doentes com BBS). Globalmente, a eficácia e a segurança nestes doentes mais jovens foram semelhantes às dos doentes mais velhos estudados. Foram demonstradas reduções significativas do IMC. Em doentes que ainda não tinham completado o crescimento, foi observada uma evolução adequada, tanto no desenvolvimento da puberdade como no aumento da altura durante o período do estudo.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com setmelanotida em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento de perturbações do apetite e da nutrição geral (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A concentração média de setmelanotida no estado estacionário $C_{max,ss}$, AUC_{tau} e a concentração mínima para uma dose de 3 mg administrada por via subcutânea a voluntários com obesidade mas de resto saudáveis (N=6) uma vez por dia durante 12 semanas foi de 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml e 6,77 ng/ml, respetivamente. As concentrações plasmáticas de setmelanotida no estado estacionário foram atingidas ao fim de 2 dias com uma dose diária de 1-3 mg de setmelanotida. A acumulação de setmelanotida na circulação sistémica durante a administração de uma dose diária única ao longo de 12 semanas foi de aproximadamente 30 %. A AUC e a C_{max} da setmelanotida aumentaram proporcionalmente após a administração subcutânea de doses múltiplas no intervalo de doses proposto (1-3 mg).

Foi conduzido um modelo farmacocinético populacional composto por 120 indivíduos em 8 estudos com voluntários com obesidade mas de resto saudáveis ou doentes com doenças genéticas raras de obesidade. A população do estudo era composta por 51 homens e 69 mulheres com idades entre 10 e 65 anos e peso entre 55,9 e 209 kg. O conjunto de dados incluía 4 crianças entre 10 e <12 anos e 19 adolescentes entre 12 e <17 anos. Os estudos incluíram 29 voluntários com obesidade mas de resto saudáveis e 91 doentes com doenças genéticas raras de obesidade.

Absorção

Após injeção subcutânea de setmelanotida, as concentrações plasmáticas de setmelanotida no estado estacionário aumentaram lentamente, atingindo concentrações máximas com um t_{max} mediano de 8,0 horas após a administração. Não foi investigada a biodisponibilidade absoluta da setmelanotida após a administração subcutânea em seres humanos. A estimativa da variabilidade interindividual (CV%) da população do modelo farmacocinético foi de 28,7 % (CL/F) e a variabilidade intraindividual foi de 27,6 %.

A farmacocinética da setmelanotida em doentes com BBS foi semelhante à obtida na população de doentes com deficiência de POMC, PCSK1 e LEPR, sugerindo que a doença por si só não tem impacto na farmacocinética da setmelanotida.

Distribuição

O volume aparente médio de distribuição da setmelanotida após a administração subcutânea de 3 mg de setmelanotida uma vez por dia estimado a partir do modelo farmacocinético populacional foi de 48,7 l. A ligação da setmelanotida às proteínas plasmáticas humanas é de 79,1 %.

Ensaio *in vitro* indicam que a setmelanotida não é um substrato dos transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Os dados *in vitro* indicam que é muito improvável que a setmelanotida seja um substrato da P-gp ou da BCRP.

Biotransformação

A setmelanotida não parece ser metabolizada pelos microssomas hepáticos de rato, macaco ou humanos nem pelos hepatócitos ou microssomas renais.

Eliminação

A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) efetiva da setmelanotida foi de aproximadamente 11 horas. A depuração total aparente da setmelanotida no estado estacionário após administração subcutânea de 3 mg uma vez por dia estimada a partir do modelo farmacocinético populacional foi de 4,86 L/h.

Cerca de 39 % da dose de setmelanotida administrada foi excretada inalterada na urina durante o intervalo de 24 horas entre as doses após a administração subcutânea de 3 mg uma vez por dia.

Linearidade/não linearidade

A AUC e a C_{max} da setmelanotida aumentaram de forma quase linear relativamente à dose, após administração subcutânea de doses múltiplas no intervalo de doses proposto (1-3 mg).

Populações especiais

População pediátrica

A setmelanotida foi avaliada em doentes pediátricos (com idades entre 6 e 17 anos). Simulações feitas com a população incluída nas análises farmacocinéticas sugerem uma exposição ligeiramente mais elevada em doentes mais jovens (que também têm um peso corporal mais baixo), e fundamentam o regime posológico em doentes com 6 anos ou mais.

População idosa

Os dados disponíveis numa pequena amostra de doentes idosos não sugerem quaisquer alterações acentuadas na exposição à setmelanotida à medida que a idade avança. No entanto, estes dados são demasiado limitados para se tirar conclusões definitivas.

Compromisso renal

A análise farmacocinética demonstrou uma depuração inferior (CL/F) de setmelanotida de 12 %, 26 % e 49 % em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, em comparação com os doentes com uma função renal normal.

Deficiência de POMC, incluindo PCSK1 e deficiência de LEPR

Não foram necessários ajustes posológicos para os doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 60 - 89 ml/min/1,73 m²) ou compromisso renal moderado (TFGe de 30 - 59 ml/min/1,73 m²). São recomendados ajustes posológicos para doentes com compromisso renal grave (TFGe de 15 - 29 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.2). A setmelanotida não deve ser administrada a doentes com doença renal em fase terminal (TFGe <15 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.2).

Síndrome de Bardet Biedl

Não são necessários ajustes posológicos para os doentes com (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 60–89 ml/min/1,73 m²) ou compromisso renal moderado (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²). São recomendados ajustes posológicos para os doentes com compromisso renal grave (TFGe de 15–29 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.2). A setmelanotida não deve ser administrada a doentes com doença renal em fase terminal (TFGe <15 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A setmelanotida é estável em hepatócitos humanos, de ratos e de macacos; por conseguinte, não foi realizado qualquer estudo em doentes com compromisso hepático. IMCIVREE não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático.

Peso corporal

A CL/F da setmelanotida variou com o peso corporal de acordo com uma relação alométrica fixa.

Género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da setmelanotida de acordo com o sexo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, carcinogenicidade, fertilidade, teratogenicidade ou desenvolvimento pós-natal.

Um estudo de reprodução do desenvolvimento em coelhos revelou aumentos na reabsorção embriofetal e perda pós-implantação em coelhas grávidas tratadas com setmelanotida. Estes efeitos foram atribuídos a reduções extremas do consumo alimentar materno relacionadas com a principal atividade farmacodinâmica da setmelanotida. Não foram observadas reduções semelhantes no consumo de alimentos e na perda embriofetal relacionada num estudo de reprodução do desenvolvimento realizado em ratos. Não foram observados efeitos teratogénicos em nenhuma destas espécies.

Foram observadas concentrações de setmelanotida relacionadas com a dose no leite 2 horas após a injeção subcutânea na fase de pré-desmame de um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos. Não foram detetadas concentrações quantificáveis de setmelanotida no plasma de crias amamentadas para nenhuma das doses.

Em contraste com os primatas, em ratos e miniporcós observaram-se efeitos cardiovasculares variáveis, tais como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. A razão subjacente para essas diferenças entre espécies continua por esclarecer. No rato, os efeitos dependentes da dose da setmelanotida na frequência cardíaca e na pressão arterial foram associados a um aumento do tónus simpático, diminuindo gradualmente após doses diárias repetidas.

Observou-se uma vacuolização citoplasmática mínima relacionada com o excipiente mPEG-DSPE no plexo coroide após administração crónica em ratos e macacos adultos. Não foi observada vacuolização do plexo coroide em ratos jovens tratados com setmelanotida/mPEG-DSPE dos dias 7 a 55 do período pós-natal com uma dose 9,5 vezes superior à dose de mPEG-DSPE correspondente aos 3 mg de setmelanotida em mg/m²/dia administrados a humanos.

Os dados de carcinogenicidade disponíveis em ratinhos Tg.rasH2 indicam que a setmelanotida/mPEG-DSPE não representa um risco carcinogénico para os doentes, com uma margem de segurança de 17 para a setmelanotida com base na AUC e uma margem de 16 para a dose de mPEG-DSPE em mg/m²/dia, na dose clínica de 3 mg/dia. Dado que não existem preocupações quanto ao efeito pró-carcinogénico da setmelanotida com base nos dados clínicos e não clínicos disponíveis, não foi realizado qualquer estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal sódico de N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-diestearoil-glicero-3-fosfoetanolamina

(mPEG-2000-DSPE)
Carboximetilcelulose
Manitol
Fenol
Álcool benzílico
Edetato dissódico
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a primeira utilização

28 dias ou até ao final do prazo de validade (o que ocorrer primeiro).

Não conservar acima de 30 °C.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 28 dias a 2-30 °C.

Do ponto de vista microbiológico, depois de aberto, o produto pode ser conservado durante um período máximo de 28 dias entre 2 °C e 30 °C. Quaisquer outros tempos e condições de conservação do medicamento em uso são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Os frascos para injetáveis não abertos podem ser mantidos à temperatura ambiente, sem ultrapassar os 30 °C, durante um período máximo de 30 dias.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis multidose de vidro transparente tipo I (2R) com rolha de bromobutilo e cápsula de alumínio.

Apresentação:

- 1 frasco para injetáveis multidose.
- 10 frascos para injetáveis multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

IMCIVREE deve ser retirado do frigorífico aproximadamente 15 minutos antes da administração. Alternativamente, os doentes podem aquecer o medicamento antes da administração, rodando suavemente o frasco para injetáveis entre as palmas das mãos durante 60 segundos.

IMCIVREE deve ser inspecionado antes de cada injeção e a solução não deve ser utilizada se estiver

turva ou contiver partículas.

Se IMCIVREE for exposto a temperaturas >30 °C, deve ser eliminado e não deve ser utilizado.

Utilizar sempre uma seringa nova para cada injeção para evitar contaminações.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (*ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2*).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR**

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMCIVREE 10 mg/ml solução injetável
setmelanotida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de setmelanotida em 1 ml de solução injetável.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: mPEG-2000-DSPE, carboximetilcelulose, manitol, fenol, álcool benzílico, edetato dissódico, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis multidose (1 ml).

10 frascos para injetáveis multidose (1 ml).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso por via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Antes da abertura
Conservar no frigorífico.

Após a abertura
Não conservar acima de 30 °C.
Descartar após 28 dias.
Data de abertura:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IMCIVREE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IMCIVREE 10 mg/ml injeção
setmelanotida
Para via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frasco para injetáveis multidose (1 ml)

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IMCIVREE 10 mg/ml solução injetável setmelanotida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é IMCIVREE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IMCIVREE
3. Como utilizar IMCIVREE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMCIVREE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IMCIVREE e para que é utilizado

IMCIVREE contém a substância ativa setmelanotida. É utilizado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos para tratar a obesidade causada por determinadas doenças genéticas que afetam a forma como o cérebro controla a sensação de fome.

As doenças genéticas para as quais este medicamento é utilizado são:

- Síndrome de Bardet-Biedl (BBS)
- Obesidade por deficiência de POMC (pró-opiomelanocortina)
- Obesidade por deficiência de PCSK1 (pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 1)
- Obesidade por deficiência de LEPR (recetor da leptina).

As pessoas com estas doenças têm falta de determinadas substâncias naturais envolvidas no controlo do apetite, ou estas substâncias não funcionam adequadamente. Isto aumenta os níveis de fome e leva à obesidade. O medicamento ajuda a recuperar o controlo do apetite e reduz os sintomas associados à doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar IMCIVREE

Não utilize IMCIVREE

- se tem alergia à setmelanotida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar IMCIVREE.

Antes de iniciar este medicamento, e durante o tratamento, o seu médico deve examinar a sua pele em busca de quaisquer marcas ou zonas escuras. Enquanto estiver a utilizar este medicamento podem surgir mais marcas ou manchas escuras na sua pele. Verificar a pele antes de iniciar o tratamento facilita a identificação de quaisquer novas marcas que apareçam depois de utilizar este medicamento.

É muito frequente (podendo afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) que os doentes do sexo masculino tenham ereções espontâneas do pénis quando utilizam este medicamento. Se tiver uma ereção que dure mais de 4 horas, consulte um médico com urgência. As ereções prolongadas (priapismo), se não forem tratadas, podem reduzir a sua capacidade de ter ereções no futuro.

Crianças

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 6 anos, uma vez que não existe informação sobre a sua utilização em crianças abaixo desta idade.

Outros medicamentos e IMCIVREE

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Não se recomenda a utilização de IMCIVREE durante a gravidez nem se a mulher estiver a tentar engravidar, uma vez que o medicamento não foi estudado em mulheres grávidas. A perda de peso durante a gravidez pode ser nociva para o bebé.

Fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento se estiver a amamentar. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e os riscos de utilizar IMCIVREE durante este período.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento não deve ter qualquer efeito sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

IMCIVREE contém álcool benzílico

Este medicamento contém 10 mg de álcool benzílico em cada 1 ml, o que equivale a 1 mg por cada mg da sua dose.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Consulte o seu médico ou farmacêutico se estiver grávida ou a amamentar, porque o álcool benzílico pode acumular-se no seu organismo e causar efeitos indesejáveis (denominados «acidose metabólica»).

Consulte o seu médico ou farmacêutico se tiver uma doença no fígado ou nos rins. Isto porque o álcool benzílico pode acumular-se no seu organismo e causar efeitos indesejáveis (denominados «acidose metabólica»).

IMCIVREE contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como utilizar IMCIVREE

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

IMCIVREE é administrado sob a forma de injeção debaixo da pele, uma vez por dia, no início do dia. Este medicamento destina-se a uso prolongado.

O seu médico dar-lhe-á indicações sobre a dose correta a injetar.

Obesidade por deficiência de pró-opiomelanocortina, obesidade por deficiência de pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 1 e obesidade por deficiência do recetor da leptina

Em **adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos**, as doses recomendadas são as seguintes:

Semana de tratamento	Dose diária em mg	Volume a injetar uma vez por dia
Semanas 1–2	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	2,5 mg uma vez por dia	0,25 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

Em **crianças entre 6 e <12 anos de idade**, as doses recomendadas são as seguintes:

Semana de tratamento	Dose diária em mg	Volume a injetar uma vez por dia
Semanas 1–2	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semanas 3–5	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Semana 6 e seguintes	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	2,5 mg uma vez por dia	0,25 ml uma vez por dia

Em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, não são necessárias alterações no regime posológico.

Para **adultos e crianças entre 12 e 17 anos de idade** com compromisso renal grave, as doses recomendadas são as seguintes:

Semana de tratamento	Dose diária em mg	Volume a injetar
Semanas 1–2	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	2,5 mg uma vez por dia	0,25 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

Se os efeitos indesejáveis da dose inicial de 0,5 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 0,25 mg (0,025 ml). Se os efeitos indesejáveis de 0,25 mg uma vez por dia forem aceitáveis, continuar-se-á a titulação da dose.

Após a dose inicial, se os efeitos indesejáveis de uma dose seguinte não forem aceitáveis, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se os efeitos indesejáveis da dose reduzida forem bem tolerados, continuar-se-á a titulação da dose.

Se os efeitos indesejáveis da dose de 3 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 2,5 mg e você continuará a receber esta dose.

Em **crianças entre 6 e <12 anos de idade** com compromisso renal grave, as doses recomendadas são as seguintes:

Semana de tratamento	Dose diária em mg	Volume a injetar
Semanas 1–2	0,25 mg uma vez por dia	0,025 ml uma vez por dia
Semanas 3–5 (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semana 6 e seguintes (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia

Se os efeitos indesejáveis da dose inicial de 0,25 mg não forem aceitáveis, o tratamento deve ser descontinuado.

Após a dose inicial, se os efeitos indesejáveis de uma dose subsequente não forem aceitáveis, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se os efeitos indesejáveis da dose reduzida forem bem tolerados, continuar-se-á a titulação da dose.

Se os efeitos indesejáveis da dose de 2 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 1 mg e você continuará a receber esta dose.

Síndrome de Bardet-Biedl

Em **adultos e crianças com idade igual e superior a 16 anos**, as doses recomendadas são as seguintes:

Semana de tratamento	Dose diária em mg	Volume a injetar
Semanas 1–2	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

Se os efeitos indesejáveis da dose inicial de 2 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 1 mg (0,1 ml). Se os efeitos indesejáveis de 1 mg uma vez por dia forem aceitáveis, continuar-se-á a titulação da dose.

Após a dose inicial, se os efeitos indesejáveis de uma dose seguinte não forem aceitáveis, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se os efeitos indesejáveis da dose reduzida forem bem tolerados, continuar-se-á a titulação da dose.

Se os efeitos indesejáveis da dose de 3 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 2 mg e você continuará a receber esta dose.

Em **crianças entre 6 e menos de 16 anos de idade**, as doses recomendadas são as seguintes:

Semana de tratamento	Dose diária em mg	Volume a injetar
Semana 1	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Semanas 2 (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

Se os efeitos indesejáveis da dose inicial de 1 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 0,5 mg (0,05 ml). Se os efeitos indesejáveis de 0,5 mg forem aceitáveis, continuar-se-á a titulação da dose.

Após a dose inicial, se os efeitos indesejáveis de uma dose seguinte não forem aceitáveis, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se os efeitos indesejáveis da dose reduzida forem bem tolerados, continuar-se-á a titulação da dose.

Se os efeitos indesejáveis da dose de 3 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 2 mg e você continuará a receber esta dose.

Em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, não são necessárias alterações no regime posológico.

Para **adultos e crianças entre 16 e 17 anos de idade** com compromisso renal grave, as doses recomendadas são as seguintes:

Semana de tratamento	Dose diária em mg	Volume a injetar
Semanas 1–2	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semana 3 e seguintes (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	2,5 mg uma vez por dia	0,25 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	3 mg uma vez por dia	0,3 ml uma vez por dia

Se os efeitos indesejáveis da dose inicial de 0,5 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 0,25 mg (0,025 ml). Se os efeitos indesejáveis de 0,25 mg uma vez por dia forem aceitáveis, continuar-se-á a titulação da dose.

Após a dose inicial, se os efeitos indesejáveis de uma dose seguinte não forem aceitáveis, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se os efeitos indesejáveis da dose reduzida forem bem tolerados, continuar-se-á a titulação da dose.

Se os efeitos indesejáveis da dose de 3 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 2,5 mg e você continuará a receber esta dose.

Em **crianças entre 6 e menos de 16 anos de idade** com compromisso renal grave, as doses recomendadas são as seguintes:

Semana de tratamento	Dose diária em mg	Volume a injetar
Semanas 1–2	0,25 mg uma vez por dia	0,025 ml uma vez por dia
Semanas 3–5 (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	0,5 mg uma vez por dia	0,05 ml uma vez por dia
Semana 6 e seguintes (se os efeitos indesejáveis forem aceitáveis)	1 mg uma vez por dia	0,1 ml uma vez por dia
Se a dose não for suficiente e os efeitos indesejáveis forem aceitáveis	2 mg uma vez por dia	0,2 ml uma vez por dia

Se os efeitos indesejáveis da dose inicial de 0,25 mg não forem aceitáveis, o tratamento deve ser descontinuado.

Após a dose inicial, se os efeitos indesejáveis de uma dose subsequente não forem aceitáveis, a dose será reduzida para o nível de dose anterior. Se os efeitos indesejáveis da dose reduzida forem bem tolerados, continuar-se-á a titulação da dose.

Se os efeitos indesejáveis da dose de 2 mg não forem aceitáveis, a dose será reduzida para 1 mg e você continuará a receber esta dose.

O seu médico deve verificar regularmente se o medicamento está a funcionar e pode ajustar a dose, se necessário. Em crianças e adolescentes em crescimento, o impacto na perda de peso, bem como o crescimento e o desenvolvimento devem ser devidamente monitorizados.

Este medicamento destina-se a uso prolongado. A interrupção ou utilização irregular pode levar ao regresso ou agravamento dos sintomas. Certifique-se de que segue atentamente o esquema posológico que o seu médico ou farmacêutico lhe indicou.

Como injetar IMCIVREE

IMCIVREE é injetado na camada de gordura sob a pele, na zona da barriga. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro mostrar-lhe-á como fazer isso. Assim que se sentir confortável a injetar o medicamento em si próprio ou ao seu filho, poderá fazê-lo em casa.

IMCIVREE deve ser injetado no início do dia para maximizar a redução da fome durante o período em que a pessoa está acordada. IMCIVREE pode ser utilizado independentemente do horário das refeições.

Antes de injetar IMCIVREE, leia atentamente as seguintes instruções.

Passo 1. Prepare-se para a injeção

- Reúna os itens de que precisa e coloque-os numa superfície limpa e plana.

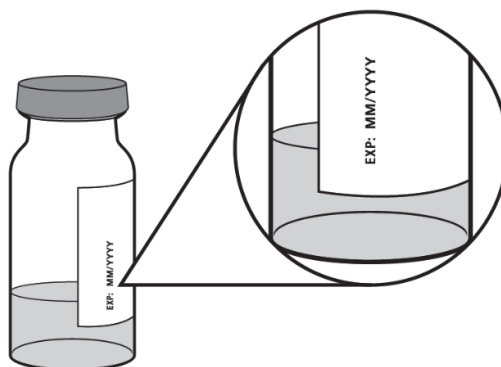
Irá precisar dos seguintes itens, que são fornecidos separadamente:



- Lave as mãos com água morna e sabão.
- Abra os 2 toalhetes de álcool e a compressa de gaze.

Passo 2. Examine o frasco para injetáveis

- Verifique o prazo de validade no rótulo do frasco, que aparece depois de «EXP»: MM/AAAA.

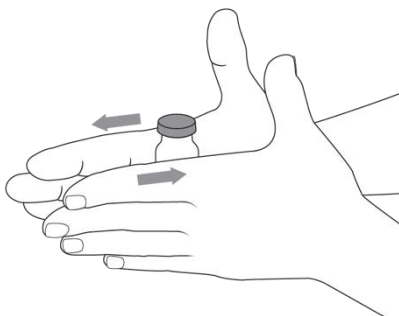


- O líquido deve ter um aspeto transparente a ligeiramente amarelado.
- Não utilize se:
 - o prazo de validade tiver expirado

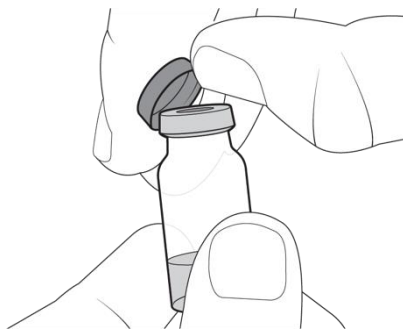
- o líquido estiver turvo
- existirem partículas a flutuar no frasco para injetáveis
- faltar a tampa de plástico de um frasco novo ou se a tampa estiver partida
- o frasco tiver sido guardado a temperaturas superiores a 30 °C.

Passo 3. Prepare o frasco

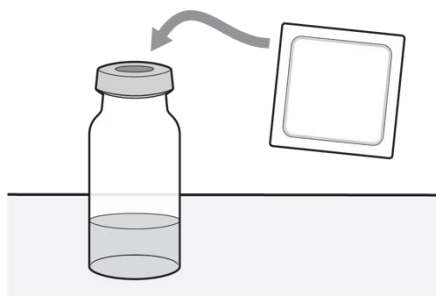
- Antes de utilizar, deixe o frasco atingir a temperatura ambiente. Isto pode ser feito retirando o frasco do frigorífico 15 minutos antes da injeção ou rolando-o suavemente entre as palmas das mãos durante 60 segundos.
- Não utilize água morna, o micro-ondas ou outro aparelho para aquecer o frasco
- Não agite o frasco



- Se estiver a utilizar um frasco novo, retire a tampa de plástico e deite-a fora no lixo doméstico.



- Limpe a parte superior da rolha cinzenta do frasco com um toalhete embebido em álcool. Deite fora o toalhete de álcool usado no lixo doméstico.
- Não retire a rolha do frasco para injetáveis



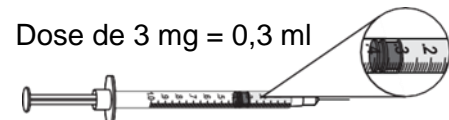
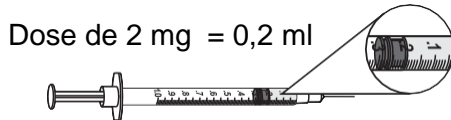
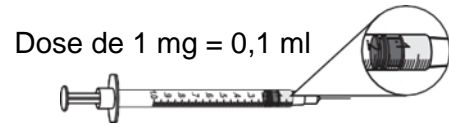
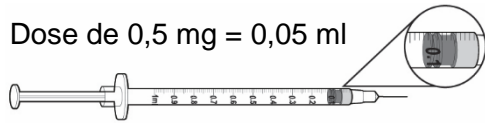
Passo 4. Prepare a seringa

- Para doses de 0,25 mg (0,025 ml ou 2,5 unidades), utilize uma seringa de 0,3 ml com intervalos de 0,5 unidade (meia unidade) e uma agulha calibre 29 a 31 com 6 mm a 13 mm de comprimento, adequada para injeção sob a pele.

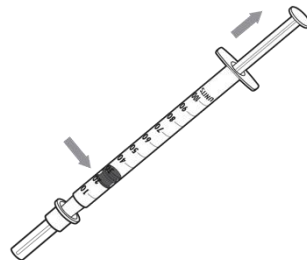
Dose de 0,25 mg = 0,025 ml ou 2,5 unidades



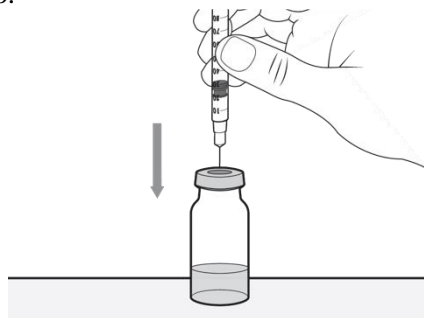
- Para doses de 0,5 mg a 3 mg (0,05 ml a 0,3 ml), utilize uma seringa de 1 ml com intervalos de dosagem de 0,01 ml e uma agulha calibre 28 a 29 com 6 mm a 13 mm de comprimento, adequada para injeção sob a pele.



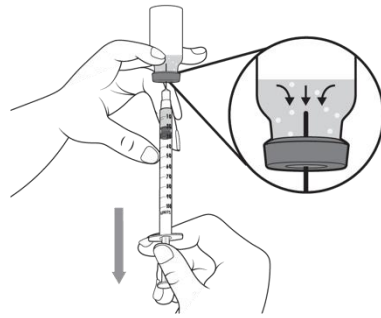
Mantendo a tampa protetora da agulha encaixada, puxe o êmbolo para trás para encher a seringa com uma quantidade de ar igual à quantidade do medicamento a utilizar.



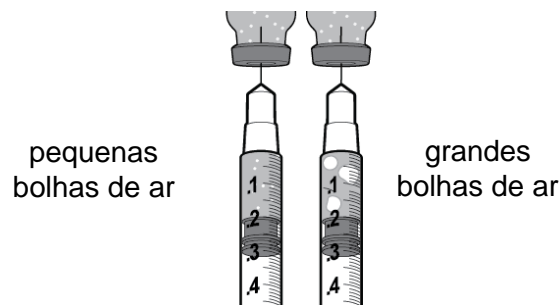
- Retire a tampa da agulha da seringa. Retire a tampa puxando-a na direção oposta a si.
- Coloque o frasco para injetáveis virado para cima sobre uma superfície plana. Pegue na seringa e posicione-a diretamente por cima do frasco para injetáveis. Insira a agulha na vertical no centro da rolha cinzenta do frasco.



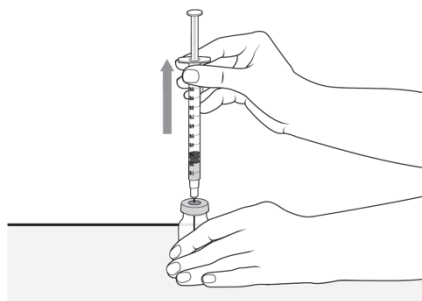
- Empurre o êmbolo para baixo para injetar o ar que está na seringa para dentro do frasco.
- Sem retirar a agulha, vire suavemente o frasco de cabeça para baixo.
- Certifique-se de que a ponta da agulha está totalmente imersa no líquido e não na camada de ar que está por cima do líquido



- Puxe lentamente o êmbolo para trás para encher a seringa com a quantidade de medicamento necessária para perfazer a dose que vai utilizar. Ao medir a sua dose, certifique-se de que lê as unidades a partir da extremidade mais próxima da rolha de borracha preta.
- Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e verifique se existem grandes bolhas de ar na seringa.



- Se vir bolhas de ar, estas terão de ser retiradas da seringa. Para retirar as bolhas de ar:
 - Bata suavemente com o dedo de lado na seringa para que a bolha de ar se desloque para o topo da seringa.
 - Esvazie o líquido da seringa novamente para dentro do frasco.
 - Siga os passos acima para encher novamente a seringa. Puxe o êmbolo mais lentamente desta vez e certifique-se de que a ponta da agulha fica sempre totalmente imersa no líquido do frasco para reduzir a probabilidade de aparecerem bolhas de ar.
- Quando já não existirem grandes bolhas de ar na seringa, coloque o frasco virado para cima numa superfície dura.
- Segure no frasco para injetáveis com uma mão e segure o corpo da seringa entre as pontas dos dedos da outra mão. Puxe a agulha a direito para cima para a retirar do frasco para injetáveis.

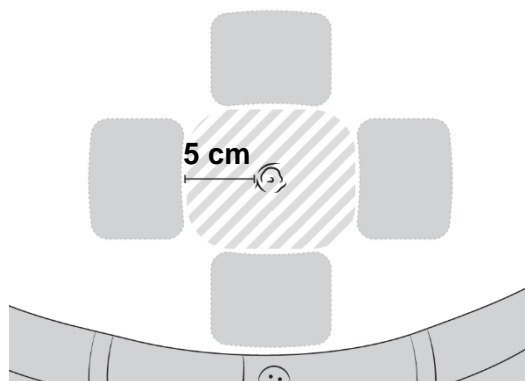


- Coloque a seringa sobre a superfície dura, certificando-se de que a agulha não toca na superfície. Não volte a colocar a tampa na agulha.

Passo 5. Prepare o local da injeção

- Escolha uma zona na barriga para a injeção.
 - Altere o local de injeção todos os dias.

- Certifique-se de que o local de injeção está pelo menos a 5 cm de distância do umbigo.
- Não injete numa zona de pele que esteja vermelha, inchada ou irritada.



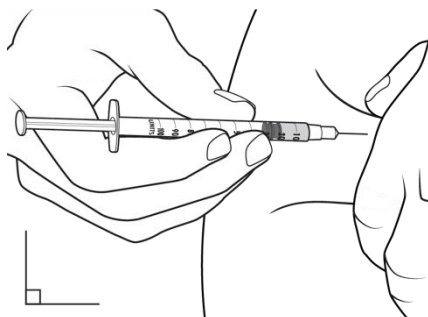
- Limpe o local escolhido para a injeção com o segundo toalhete de álcool utilizando um movimento circular.
- Deixe a pele secar durante cerca de 10 segundos.
- Não toque, não abane nem sobre na zona limpa.

Passo 6. Injetar IMCIVREE

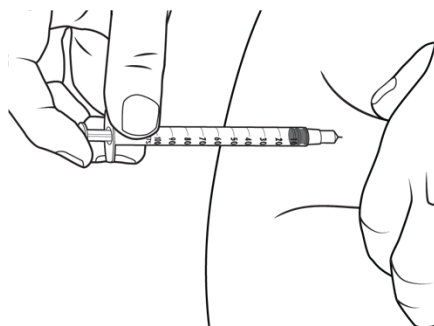
- Coloque a seringa entre o polegar e o indicador da mão com que escreve.
- Com a outra mão, aperte suavemente cerca de 5 cm de pele entre o polegar e o indicador. Certifique-se de que segura essa prega de pele até terminar a injeção.



- Segure a seringa pelo meio num ângulo de 90° em relação à pele e empurre a agulha diretamente no local da injeção, certificando-se de que a agulha entra completamente
- Não segure nem empurre o êmbolo enquanto insere a agulha



- Segurando o corpo da seringa entre o polegar e o dedo médio, use o indicador para empurrar lentamente o êmbolo e injetar o medicamento.



- Conte até 5 depois de injetar IMCIVREE para se certificar de que todo o medicamento saiu da seringa.
- Solte a prega de pele e puxe a agulha para fora da pele.
- Pressione suavemente o local da injeção com uma compressa de gaze e depois deite fora essa compressa no lixo doméstico.
- Coloque a seringa usada no recipiente para objetos cortantes. Não a deite fora no lixo doméstico.
- Se ainda houver medicamento dentro do frasco para injetáveis, volte a colocar o frasco na embalagem e guarde-a no frigorífico ou num local seguro a uma temperatura inferior a 30 °C até à hora da dose seguinte.

Se utilizar mais IMCIVREE do que deveria

Se utilizar, ou se a sua criança utilizar, mais IMCIVREE do que deveria, contacte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar IMCIVREE

Caso se tenha esquecido de injetar o medicamento, salte essa dose e injete a dose seguinte à hora habitual. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de aplicar.

Se parar de utilizar IMCIVREE

Se parar de utilizar este medicamento, pode voltar a ter fome e pode parar de perder peso.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Áreas escuras ou manchas na pele
- Dor, nódoa negra ou inflamação (vermelhidão e/ou inchaço) no local da injeção
- Sensação de mal-estar ou náuseas (vómitos)
- Dor de cabeça
- Ereções espontâneas do pénis

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- Pele seca, vermelha ou com comichão
- Dor
- Aumento da transpiração
- Áreas descoloradas ou manchas na pele
- Lesões na pele
- Perda de cabelo
- Sensação de cansaço
- Sensação de debilidade
- Boca seca
- Indigestão

- Diarreia
- Sensação de prisão de ventre
- Dores de estômago
- Sensação de tontura
- Aumento de ereções do pênis
- Dificuldade em dormir
- Sensação de depressão
- Alteração na excitação sexual
- Desejo sexual aumentado
- Neoplasia da pele
- Dor nas costas
- Cãibras musculares
- Dor nos braços ou nas pernas
- Afrontamentos
- Vertigens

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- Manchas castanhas ou sardas na sua pele
- Vermelhidão da pele
- Erupção na pele
- Linhas ou estrias na pele
- Alteração da cor do cabelo
- Inchaço na pele
- Inflamação da pele
- Alterações da cor ou estrias nas unhas
- Dor no peito
- Sensibilidade ao calor ou ao frio
- Comichão à volta do local da injeção
- Arrepios
- Sensação de frio
- Sensação de calor
- Descoloração das gengivas
- Inchaço do estômago
- Aumento da saliva
- Gases
- Azia
- Sonolência
- Aumento da sensibilidade à visão, ao som, ao tato, ao olfato
- Enxaqueca
- Perda ou mudança no sentido do olfato
- Alterações do paladar
- Ansiedade
- Mudanças de humor
- Perturbação da ejaculação
- Incapacidade da mulher de atingir ou manter a excitação sexual
- Desconforto ou sensibilidade genital
- Desejo sexual diminuído
- Afeção genital da mulher
- Humor depressivo
- Perturbação do sono
- Neoplasia no olho
- Pesadelos
- Mancha colorida plana na pele
- Dores articulares
- Bocejos
- Tosse
- Pingo no nariz

- Dor nos músculos ou ossos do peito
- Descoloração da parte branca dos olhos
- Amarelecimento dos olhos

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IMCIVREE

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco para injetáveis. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

IMCIVREE deve ser conservado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até ao final do prazo de validade impresso na embalagem exterior. Em alternativa, IMCIVREE pode ser mantido à temperatura ambiente, não superior a 30 °C, até 30 dias ou até ao final do prazo de validade, consoante o que ocorrer primeiro. Conserve todos os frascos para injetáveis (mesmo os que abriu) na embalagem de origem para os proteger da luz. Depois de utilizar um frasco para injetáveis pela primeira vez, deite-o fora após 28 dias.

Não congele este medicamento.

Se IMCIVREE for exposto a temperaturas superiores a 30 °C, não utilize o medicamento e elimine-o de acordo com as diretrizes locais. Não utilize este medicamento se detetar partículas flutuantes ou turvação.

Utilize sempre uma seringa nova para cada injeção.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IMCIVREE

- A substância ativa é a setmelanotida. Cada frasco para injetáveis multidoso contém 10 mg de setmelanotida em 1 ml de solução.

Os outros componentes são:

- Álcool benzílico (ver secção 2 - O que precisa de saber antes de utilizar IMCIVREE)
- Sal sódico de N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-diestearoil-glicero-3-fosfoetanolamina (mPEG-2000-DSPE)
- Carboximetilcelulose (ver secção 2 - O que precisa de saber antes de utilizar IMCIVREE)
- Manitol
- Fenol
- Edetato dissódico (ver secção 2 - O que precisa de saber antes de utilizar IMCIVREE)
- Água para preparações injetáveis
- Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
- Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Qual o aspeto de IMCIVREE e conteúdo da embalagem

IMCIVREE é uma solução límpida, incolor a ligeiramente corada.

Este medicamento é fornecido em frascos para injetáveis de vidro transparente com rolha e tampa, contendo 1 ml de solução injetável.

IMCIVREE está disponível em embalagens contendo 1 ou 10 frascos para injetáveis multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29,

1043NX Amsterdam,

Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>