

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMCIVREE 10 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține setmelanotidă 10 mg în 1 ml de soluție injectabilă.

Excipient cu efect cunoscut

1 ml de soluție conține alcool benzilic 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor colorată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IMCIVREE este indicat pentru tratamentul obezității și controlul senzației de foame la adulți și copii cu vârsta de 4 ani și peste cu obezitate hipotalamică dobândită (OHD) cauzată de o leziune sau tulburare a hipotalamusului.

IMCIVREE este indicat pentru tratamentul obezității și controlul senzației de foame asociate cu sindromul Bardet-Biedl (BBS) confirmat genetic la adulți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

IMCIVREE este indicat pentru tratamentul obezității și controlul senzației de foame asociate cu pierderea funcției pro-opiomelanocortinei (POMC) bialelice, confirmată genetic, inclusiv deficit de PCSK1 confirmat genetic sau deficit de receptor pentru leptina bialelică (LEPR) confirmat genetic la adulți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

IMCIVREE trebuie prescris și terapia trebuie supravegheată de medici cu experiență în diagnosticul și abordarea terapeutică a formelor rare de obezitate de origine genetică sau hipotalamică.

Doze

Obezitate hipotalamică dobândită

Adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste

Trebuie urmată titrarea dozelor din Tabelul 1. Doza poate fi crescută sau redusă, în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.4) și de răspunsul clinic. Doza poate fi redusă la 0,25 mg, dacă este necesar.

Tabelul 1 Titrarea dozelor la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste

Săptămâna	Doza zilnică	Volum injectabil
Săptămâna 1	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 2 (dacă doza de 0,5 mg este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 (dacă doza de 1 mg este bine tolerată)	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Săptămâna 4 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2 mg este bine tolerată)	3 mg o dată pe zi	0,3 ml o dată pe zi

Copii cu vârsta cuprinsă între 4 și mai puțin de 6 ani

Trebuie urmată titrarea dozelor din Tabelul 2, în funcție de greutatea pacientului. Doza poate fi crescută sau redusă, în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.4) și de răspunsul clinic. Doza poate fi redusă la 0,25 mg, dacă este necesar.

Tabelul 2 Titrarea dozelor la copiii cu vârsta cuprinsă între 4 și mai puțin de 6 ani

Greutatea pacientului/săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum injectabil
< 20 kg		
Săptămâna 1	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 2 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg este bine tolerată)	1,5 mg o dată pe zi	0,15 ml o dată pe zi
20 - < 25 kg		
Săptămâna 1	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 2 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg este bine tolerată)	1,5 mg o dată pe zi	0,15 ml o dată pe zi
Săptămâna 4 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1,5 mg este bine tolerată)	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
25 - < 30 kg		
Săptămâna 1	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 2 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg este bine tolerată)	1,5 mg o dată pe zi	0,15 ml o dată pe zi
Săptămâna 4 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1,5 mg este bine tolerată)	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Săptămâna 5 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2 mg este bine tolerată)	2,5 mg o dată pe zi	0,25 ml o dată pe zi
≥ 30 kg		
Săptămâna 1	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 2 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg este bine tolerată)	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Săptămâna 4 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2 mg este bine tolerată)	3 mg o dată pe zi	0,3 ml o dată pe zi

Deficit de POMC, incluzând PCSK1 și deficit de LEPR

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, doza inițială este de 1 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni. După 2 săptămâni, dacă setmelanotida este bine tolerată (vezi pct. 4.4), doza poate fi mărită la 2 mg o dată pe zi (tabelul 3). Dacă creșterea dozei nu este tolerată, pacienții pot rămâne la administrarea dozei de 1 mg o dată pe zi.

Dacă se dorește scăderea suplimentară în greutate la pacienții adulți, doza poate fi mărită la 2,5 mg o dată pe zi. Dacă doza de 2,5 mg administrată o dată pe zi este bine tolerată, doza poate fi mărită la 3 mg, o dată pe zi (tabelul 3).

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani, dacă greutatea rămâne peste percentila 90 cu doza de 2 mg o dată pe zi și se dorește scăderea suplimentară în greutate, doza poate fi mărită la 2,5 mg o dată pe zi, cu o doză maximă de 3 mg o dată pe zi (tabelul 3).

Tabelul 3 Titrare dozelor la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Săptămâna	Doza zilnică	Volum injectabil
Săptămânile 1-2	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 și următoarele	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2 mg o dată pe zi este bine tolerată	2,5 mg o dată pe zi	0,25 ml o dată pe zi
Dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2,5 mg o dată pe zi este bine tolerată	3 mg o dată pe zi	0,3 ml o dată pe zi

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani, doza inițială este de 0,5 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este tolerată, după 2 săptămâni doza poate fi mărită la 1 mg o dată pe zi. Dacă creșterea dozei nu este tolerată, la copii se poate menține administrarea dozei de 0,5 mg o dată pe zi. Dacă doza de 1 mg este tolerată, după 2 săptămâni doza poate fi mărită la 2 mg o dată pe zi. Dacă greutatea rămâne peste percentila 90 cu doza de 2 mg o dată pe zi și se dorește scăderea suplimentară în greutate, doza poate fi mărită la 2,5 mg o dată pe zi (tabelul 4).

Tabelul 4 Titrare dozelor la copiii cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani

Săptămâna	Doza zilnică	Volum injectabil
Săptămânile 1-2	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămânile 3-4	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 5 și următoarele	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2 mg o dată pe zi este bine tolerată	2,5 mg o dată pe zi	0,25 ml o dată pe zi

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani, trebuie urmată titrarea dozei din Tabelul 5.

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani, doza inițială este de 0,5 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni. Dacă doza inițială de 0,5 mg nu este tolerată, doza trebuie redusă la 0,25 mg (0,025 ml) o dată pe zi. Dacă doza de 0,25 mg o dată pe zi este tolerată, trebuie continuată titrarea dozei.

Tabelul 5 Titrare dozelor la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani

Greutatea pacientului/săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum injectabil
< 20 kg		
Săptămâna 1 și următoarele	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi

Greutatea pacientului/săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum injectabil
20 - < 30 kg		
Săptămânile 1-2	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
30 - < 40 kg		
Săptămânile 1-2	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămânile 3-4 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 5 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1,5 mg o dată pe zi	0,15 ml o dată pe zi
≥ 40 kg		
Săptămânile 1-2	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămânile 3-4 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămânile 5-6 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1,5 mg o dată pe zi	0,15 ml o dată pe zi
Săptămânile 7-8 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Săptămâna 9 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2 mg o dată pe zi este bine tolerată)	2,5 mg o dată pe zi	0,25 ml o dată pe zi

Scăderea în greutate și controlul senzației de foame induse de tratamentul cu setmelanotidă pot fi menținute atâta timp cât tratamentul se continuă neîntrerupt. Dacă tratamentul este oprit sau dacă nu se menține compliancea cu schema terapeutică, simptomele de obezitate și/sau foame din cauza deficitelor de POMC și LEPR vor reapărea.

Sindrom Bardet-Biedl

Adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste

Pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste trebuie urmată titrarea dozei din Tabelul 6.

Tabelul 6 Titrarea dozelor la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și

Săptămâna	Doza zilnică	Volum injectabil
Săptămânile 1-2	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 și următoarele (dacă doza de 2 mg o dată pe zi este bine tolerată)	3 mg o dată pe zi	0,3 ml o dată pe zi

Dacă doza inițială de 2 mg nu este tolerată, doza trebuie redusă la 1 mg (0,1 ml) o dată pe zi. Dacă doza de 1 mg o dată pe zi este tolerată, trebuie continuată titrarea dozei.

După doza inițială, dacă o doză ulterioară nu este tolerată, doza trebuie redusă la nivelul anterior al dozei. Dacă doza redusă este tolerată, trebuie continuată titrarea dozei.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 16 ani

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 16 ani, trebuie urmată titrarea dozei din Tabelul 7.

Tabelul 7 Titrarea dozelor la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 16 ani

Săptămâna	Doza zilnică	Volum injectabil
Săptămâna 1	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 2 (dacă doza de 1 mg o dată pe zi este bine tolerată)	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 și următoarele (dacă doza de 2 mg o dată pe zi este bine tolerată)	3 mg o dată pe zi	0,3 ml o dată pe zi

Dacă doza inițială de 1 mg nu este tolerată, doza trebuie redusă la 0,5 mg (0,05 ml) o dată pe zi. Dacă doza de 0,5 mg o dată pe zi este tolerată, doza trebuie crescută la 1 mg o dată pe zi și trebuie continuată titrarea dozei.

După doza inițială, dacă nu este tolerată o doză ulterioară, doza trebuie redusă la nivelul anterior al dozei. Dacă doza redusă este tolerată, trebuie continuată titrarea dozei.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani, trebuie urmată titrarea dozei din Tabelul 8.

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani, doza inițială este de 0,5 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni. Dacă doza inițială de 0,5 mg nu este tolerată, doza trebuie redusă la 0,25 mg (0,025 ml) o dată pe zi. Dacă doza de 0,25 mg o dată pe zi este tolerată, trebuie continuată titrarea dozei.

Tabelul 8 Titrarea dozelor la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani

Greutatea pacientului/săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum injectabil
< 20 kg		
Săptămâna 1 și următoarele	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
20 - < 30 kg		
Săptămânile 1-2	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
30 - < 40 kg		
Săptămânile 1-2	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămânile 3-4 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 5 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1,5 mg o dată pe zi	0,15 ml o dată pe zi
≥ 40 kg		
Săptămânile 1-2	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămânile 3-4 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămânile 5-6 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1,5 mg o dată pe zi	0,15 ml o dată pe zi
Săptămânile 7-8 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Săptămâna 9 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2 mg o dată pe zi este bine tolerată)	2,5 mg o dată pe zi	0,25 ml o dată pe zi

Scăderea în greutate și controlul senzației de foame asociate setmelanotidei pot fi menținute cât timp tratamentul este continuat fără întrerupere. Dacă tratamentul este oprit sau nu se respectă schema de administrare a dozelor, simptomele asociate obezității și/sau foamea asociată BBS vor reveni.

Doză omisă

Dacă o doză este omisă, schema terapeutică cu administrare o dată pe zi trebuie să se rezume la doza prescrisă programată pentru utilizare în ziua următoare, conform schemei terapeutice stabilite.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu deficit de POMC, PCSK1 sau LEPR sau cu BBS și cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Pentru pacienții cu OHd și insuficiență renală ușoară (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei. Pacienții cu OHd și insuficiență renală moderată (vezi pct. 5.2) trebuie să urmeze titrarea dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală severă.

Adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste (deficit de POMC, incluzând PCSK1, deficit de LEPR sau OHd) sau cu vârsta de 16 ani și peste (BBS) cu insuficiență renală severă

Trebuie urmată titrarea dozei din Tabelul 9. Doza poate fi crescută sau redusă, în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.4) și de răspunsul clinic. Doza poate fi redusă la 0,25 mg, dacă este necesar.

Tabelul 9 Titrarea dozelor la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste (deficit de POMC, incluzând PCSK1, deficit de LEPR sau OHd) sau cu vârsta de 16 ani și peste (BBS) cu insuficiență renală severă

Săptămâna	Doza zilnică	Volum injectabil
Săptămânile 1-2	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 și următoarele (dacă doza de 0,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg o dată pe zi este bine tolerată	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi
Dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2 mg o dată pe zi este bine tolerată	2,5 mg o dată pe zi	0,25 ml o dată pe zi
Dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 2,5 mg o dată pe zi este bine tolerată	3 mg o dată pe zi	0,3 ml o dată pe zi

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (deficit de POMC, incluzând PCSK1, deficit de LEPR sau OHd) sau cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 16 ani (BBS) cu insuficiență renală severă

Trebuie urmată titrarea dozei din Tabelul 10. Doza poate fi crescută sau redusă, în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.4) și de răspunsul clinic. Dacă doza inițială de 0,25 mg nu este tolerată, tratamentul trebuie oprit.

Tabelul 10 Titrarea dozelor la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (deficit de POMC, incluzând PCSK1, deficit de LEPR sau OHd) sau cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 16 ani (BBS), cu insuficiență renală severă

Săptămâna	Doza zilnică	Volum injectabil
Săptămânile 1-2	0,25 mg o dată pe zi	0,025 ml o dată pe zi

Săptămânile 3-4 (dacă doza de 0,25 mg o dată pe zi este bine tolerată)	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 5 și următoarele (dacă doza de 0,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg o dată pe zi este bine tolerată	2 mg o dată pe zi	0,2 ml o dată pe zi

Copii cu vârsta sub 6 ani cu insuficiență renală severă

Setmelanotida nu a fost studiată la pacienții cu vârsta mai puțin de 6 ani cu insuficiență renală severă. Doza poate fi crescută sau redusă, în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.4) și de răspunsul clinic (Tabelul 11), iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă doza inițială de 0,25 mg nu este tolerată, tratamentul trebuie oprit.

Tabelul 11 Titrarea dozelor la copiii cu vârsta mai mică de 6 ani cu insuficiență renală severă

Greutatea pacientului/săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum injectabil
< 20 kg		
Săptămâna 1 și următoarele	0,25 mg o dată pe zi	0,025 ml o dată pe zi
20 - < 30 kg		
Săptămânile 1-2	0,25 mg o dată pe zi	0,025 ml o dată pe zi
Săptămâna 3 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,25 mg este bine tolerată)	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
30 - < 40 kg		
Săptămânile 1-2	0,25 mg o dată pe zi	0,025 ml o dată pe zi
Săptămânile 3-4 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,25 mg o dată pe zi este bine tolerată)	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămâna 5 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
≥ 40 kg		
Săptămânile 1-2	0,25 mg o dată pe zi	0,025 ml o dată pe zi
Săptămânile 3-4 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,25 mg o dată pe zi este bine tolerată)	0,5 mg o dată pe zi	0,05 ml o dată pe zi
Săptămânile 5-6 (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 0,5 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1 mg o dată pe zi	0,1 ml o dată pe zi
Săptămâna 7 și următoarele (dacă răspunsul clinic este insuficient și doza de 1 mg o dată pe zi este bine tolerată)	1,5 mg o dată pe zi	0,15 ml o dată pe zi

Setmelanotida nu a fost studiată la pacienții cu boală renală în stadiu final. Setmelanotida nu trebuie administrată pacienților cu boală renală în stadiu final (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Setmelanotida nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică. Setmelanotida nu trebuie administrată la pacienți cu insuficiență hepatică.

Copii (cu vârsta mai mică de 2 ani)

Siguranța și eficacitatea setmelanotidei la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Cu toate că nu s-au observat diferențe aparente asociate vârstei, datele obținute de la pacienții vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste nu sunt suficiente pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Nu există dovezi care să indice că sunt necesare precauții speciale pentru tratarea unei populații vârstnice (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Setmelanotida trebuie administrată injectabil o dată pe zi, la începutul zilei (pentru a maximiza reducerea senzației de foame în perioada de veghe), indiferent de mese.

Setmelanotida trebuie administrată prin injecție subcutanată în abdomen, alternând zona abdominală, în fiecare zi.

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie instruiți de personalul medical cu privire la tehnica de injectare adecvată, pentru a reduce riscul de erori de administrare, de exemplu înțepăturile cu acul și administrarea incompletă a dozei. Consultați prospectul pentru instrucțiuni complete privind administrarea, cu ilustrații.

Setmelanotida trebuie administrată utilizând volumele de seringă și calibrele de ac prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12 Seringa de administrare și calibrul acului în funcție de doza de setmelanotidă

Doza de setmelanotidă	Seringă	Calibrul și lungimea acului
Pentru dozele de: 0,25 mg (0,025 ml sau 2,5 unități) o dată pe zi	Seringă de 0,3 ml cu gradații la 0,5 (jumătate) unități	Calibrul 29 până la 31 Ac cu lungimea de 6 până la 13 mm
Pentru doze de: 0,5 mg până la 3 mg (0,05 ml până la 0,3 ml) o dată pe zi	Seringă de 1 ml cu gradații de 0,01 ml pentru administrarea dozei	Calibrul 28 până la 29 Ac cu lungimea de 6 până la 13 mm

Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind manipularea IMCIVREE.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea cutanată

Setmelanotida poate duce la hiperpigmentare cutanată generalizată și închiderea la culoare a nevilor preexistenți, din cauza efectului său farmacologic (vezi pct. 4.8 și 5.1). Anual trebuie efectuată examinarea pielii întregului corp pentru a monitoriza leziunile pigmentare cutanate preexistente și pe cele nou apărute, înaintea și în timpul tratamentului cu setmelanotidă.

Monitorizarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale

Frecvența cardiacă și tensiunea arterială trebuie monitorizate ca parte a practicii clinice standard la fiecare vizită medicală (cel puțin o dată la 6 luni) pentru pacienții tratați cu setmelanotidă.

Erecție prelungită

În studiile clinice efectuate cu setmelanotidă s-au raportat erecții spontane (vezi pct. 4.8). Pacienții care au o erecție ce durează mai mult de 4 ore trebuie instruiți să solicite asistență medicală pentru tratamentul potențial al priapismului.

Depresie

În studiile clinice, la pacienții tratați cu setmelanotidă s-a raportat depresie (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu depresie trebuie monitorizați la fiecare vizită medicală în timpul tratamentului. Dacă pacienții prezintă ideeație sau comportament suicidar, trebuie avută în vedere oprirea tratamentului.

Pacienții cu OHd și cu diabet insipid central

Pacienții cu OHd pot avea tulburări asociate, cum ar fi diabetul insipid (DI) central/deficitul de arginin-vasopresină (AVP), care afectează reglarea echilibrului lichidelor și sporește riscul de hiponatriemie și hipovolemie. La pacienții cu OHd și DI/deficit de AVP concomitent, nivelul de sodiu seric, echilibrul lichidelor și starea de hidratare trebuie monitorizate cu atenție, în special având în vedere modificările greutateii corporale sau ale consumului de alimente și lichide, care pot apărea ca răspuns la terapia cu setmelanotidă. Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent în perioadele de consum redus pe cale orală, de boli intercurrente sau de restricție calorică intensificată. Dozele terapilor concomitente trebuie ajustate, dacă este cazul.

Pacienții cu OHd și cu insuficiență suprarenală

Pacienții cu OHd pot prezenta disfuncție hipotalamică-pituitară subiacentă, inclusiv insuficiență suprarenală secundară cauzată de tulburarea secreției hormonului adrenocorticotrop.

Funcția suprarenală trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu setmelanotidă la pacienții cu antecedente de boală hipotalamică sau pituitară. Pacienții cu insuficiență suprarenală cunoscută trebuie tratați în mod adecvat cu terapie de substituție glucocorticoidă înainte de inițierea tratamentului cu setmelanotidă. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica eventualele semne clinice ale funcției suprarenale inadecvate, care includ oboseală, hipotensiune, hipoglicemie, greață și tulburări electrolitice.

La pacienții tratați cu setmelanotidă, trebuie monitorizată medicația concomitentă care ar putea fi afectată de modificări ale greutateii corporale, ratei metabolice, nivelului de cortizol sau stării de nutriție. Dozele medicamentelor respective trebuie ajustate după cum se recomandă clinic.

Copii și adolescenți

Medicul prescriptor trebuie să evalueze periodic răspunsul la tratamentul cu setmelanotidă. La copiii în creștere este necesară evaluarea impactului scăderii în greutate asupra creșterii și maturizării. Medicul prescriptor trebuie să urmărească creșterea (înălțimea și greutatea) utilizând curbele de creștere corespunzătoare vârstei și sexului.

Excipienți cu efect cunoscut

Alcool benzilic

Acest medicament conține 10 mg alcool benzilic per fiecare ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Există un risc crescut indus de acumularea alcoolului benzilic la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani). Pe durata tratamentului, pacienții cu vârsta de 2 ani trebuie monitorizați pentru apariția oricărui semn de acidoză metabolică (tahicardie, respirație rapidă, confuzie).

Femeile gravide și cele care alăptează trebuie informate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate cauza acidoză metabolică.

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, din cauza riscului potențial reprezentat de excipientul alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate cauza acidoză metabolică (vezi și pct. 4.2).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Studiile *in vitro* au arătat că setmelanotida are un potențial scăzut de interacțiuni farmacocinetice asociate transportorilor citocromului P450 (CYP) și legării de proteinele plasmatiche.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea setmelanotidei la femeile gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere. Administrarea setmelanotidei la femel de iepure gestante a determinat însă scăderea consumului matern de hrană, ceea ce a dus la efecte embrion-fetale (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, tratamentul cu IMCIVREE nu trebuie început în timpul sarcinii sau când pacienta încearcă să rămână gravidă, deoarece scăderea în greutate în timpul sarcinii poate fi dăunătoare pentru făt.

Dacă o pacientă aflată în tratament cu setmelanotidă a atins o greutate stabilă și rămâne gravidă, trebuie avută în vedere menținerea tratamentului cu setmelanotidă, deoarece nu există nicio dovadă de teratogenitate din datele non-clinice. Dacă o pacientă aflată în tratament cu setmelanotidă rămâne gravidă iar scăderea în greutate continuă, tratamentul cu setmelanotidă trebuie oprit sau doza trebuie redusă, fiind recomandată monitorizarea în timpul sarcinii pentru obținerea creșterii în greutate. Medicul curant trebuie să urmărească cu atenție greutatea în timpul sarcinii la pacientele aflate în tratament cu setmelanotidă.

Pacientele gravide trebuie să fie informate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se știe dacă setmelanotida se excretă în laptele uman. Un studiu non-clinic a arătat că setmelanotida se excretă în lapte la femelele de șobolan. Nu s-au detectat concentrații măsurabile ale setmelanotidei în plasma puilor alăptați (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia de a opri alăptarea sau de a opri/de a se abține de la tratamentul cu IMCIVREE, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Pacientele care alăptează trebuie să fie informate cu privire la riscul potențial al excipientului alcool benzilic (vezi pct. 4.4).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul setmelanotidei asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

IMCIVREE nu are nicio influență sau are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje din cauza somnolenței.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt tulburări de hiperpigmentare (66 %), reacții la locul de injectare (45 %), greață (36 %) și cefalee (19 %).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse obținute din studiile clinice și din supravegherea ulterioară introducerii pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, respectând convenția privind frecvența, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 13 Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență		
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Nevi melanocitari	-	Nevi displazici
Tulburări hematologice și limfatice	-	Eozinofilie	-
Tulburări metabolice și de nutriție	-	-	Tulburare a apetitului, sete
Tulburări psihice	-	Depresie, insomnie, tulburări de excitare sexuală, creștere a libidoului	Tulburări de somn, coșmaruri, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli	Somnolență, migrenă, parosmie, disgeuzie
Tulburări oculare	-	-	Modificare a culorii sclerei
Tulburări acustice și vestibulare	-	-	Vertij
Tulburări vasculare	-	-	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	-	Căscat, rinoree, tuse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență		
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături	Diaree, dureri abdominale, xerostomie, dispepsie, constipație, boală de reflux gastroesofagian, flatulență	Distensie abdominală, disconfort abdominal, hipersecreție salivară
Tulburări hepatobiliare	-	Valori crescute ale alaninaminotransferazei	Valori crescute ale aspartataminotransferazei, valori crescute ale bilirubinei în sânge, valori crescute ale gama-glutamilttransferazei, valori crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale fosfatazei alcaline în sânge
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Tulburări de hiperpigmentare ^a	Prurit, erupție cutanată, xeroză cutanată, leziune cutanată, alopecie	Eritem, vergeturi, hiperhidroză, lipodistrofie dobândită, urticarie, exfolierea pielii, modificări ale culorii părului, modificări ale culorii unghiilor, acanthosis nigricans
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	-	Artralgie, dorsalgie, mialgie	Dureri musculoscheletice, spasme musculare, durere la nivelul extremităților, creșterea valorilor creatinfosfokinazei în sânge
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Erecție peniană spontană ^b , creștere a erecției ^b	Disconfort vulvo-vaginal ^c	Tulburări de excitație sexuală feminină ^c , durere genitală, disconfort genital, tulburări genitale la femei ^c , hiperestezie genitală, dismenoree ^c
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare ^a , oboseală	Astenie, dureri	Intoleranță la temperatură, frisoane

^a Termen grupat (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” pentru lista completă a termenilor incluși).

^b Numitor numai pentru bărbați.

^c Numitor numai pentru femei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la nivelul locului de injectare

Reacțiile la nivelul locului de injectare au apărut la 45 % din pacienții tratați cu setmelanotidă. Cele mai frecvente reacții la nivelul locului de injectare au fost eritem la nivelul locului de injectare (26 %), prurit la nivelul locului de injectare (20 %), indurație la nivelul locului de injectare (15 %) și durere la

nivelul locului de injectare (15 %). Aceste reacții au fost în general de intensitate ușoară, de scurtă durată, nu au evoluat și nu au dus la oprirea tratamentului. Reacțiile la nivelul locului de injectare includ evenimente la nivelul locului de injectare cum sunt eritem, prurit, edem, durere, indurație, echimoză, tumefiere, hemoragie, hipersensibilitate, hematom, nodul, modificare a culorii pielii, iritație, senzație de căldură, hipertrofie, formațiune și urticarie.

Tulburări de hiperpigmentare

Închiderea la culoare a pielii a fost observată la 66 % din pacienții tratați cu setmelanotidă. În general, a apărut într-un interval de 2 până la 3 săptămâni de la începutul tratamentului, a continuat pe durata tratamentului și a dispărut la oprirea tratamentului. Această închidere la culoare a pielii se bazează pe mecanismul de acțiune, fiind determinată de stimularea receptorului melanocortinei 1 (MC1). Tulburările de hiperpigmentare includ hiperpigmentare a pielii, modificare a culorii pielii, efelide, lentigo, macule, melanodermie, tulburări de pigmentare, lentigo solar, pete de tip cafea cu lapte, pigmentare a unghiilor, pigmentare a buzelor, pigmentare a limbii, hiperpigmentare gingivală, modificare a culorii gingiilor și pigmentare orală.

Tulburări gastro-intestinale

Greața și vărsăturile s-au raportat la 36 % și, respectiv, la 17 % dintre pacienții tratați cu setmelanotidă. Greața și vărsăturile au apărut, în general, la începerea tratamentului (în prima lună), au fost de intensitate ușoară și nu au dus la oprirea tratamentului. Aceste efecte au fost tranzitorii și nu au afectat complianța cu injecțiile zilnice recomandate.

Erecții

Erecția peniană spontană și creșterea erecției au fost raportate la 14 % și 13 % dintre pacienții de sex masculin tratați cu setmelanotidă; niciunul dintre acești pacienți nu a raportat erecții prelungite (cu durată mai mare de 4 ore) care să necesite evaluare medicală de urgență (vezi pct. 4.4). Acest fapt poate fi determinat de stimularea receptorului melanocortinei 4 (MC4) la nivel neural.

Copii și adolescenți

Un număr total de 291 de copii și adolescenți (n=15 cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani; n=98 cu vârsta între 6 și 12 ani, n=178 cu vârsta între 12 și 18 ani) au fost expuși la setmelanotidă. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse au fost similare la adulți și la copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului cu setmelanotidă pot include greață și erecție. În caz de supradozaj trebuie inițiat tratament simptomatic adecvat, conform semnelor și simptomelor clinice ale pacientului. În cazuri de supradozaj, tensiunea arterială și frecvența cardiacă trebuie monitorizate cu regularitate, pe parcursul a 48 de ore sau cât timp este relevant clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiobezitate cu excepția produselor dietetice, medicamente antiobezitate cu acțiune centrală, codul ATC: A08AA12

Mecanism de acțiune

Setmelanotida este un agonist selectiv al receptorului MC4. Receptorii MC4 de la nivel cerebral sunt implicați în reglarea senzației de foame și de sațietate și a consumului de energie. În bolile care afectează calea receptorului MC4 asociate cu activarea insuficientă a receptorului MC4, se consideră că setmelanotida restabilește activitatea căii receptorului MC4 pentru a reduce senzația de foame și a stimula pierderea în greutate prin scăderea aportului caloric și consum energetic sporit.

Efecte farmacodinamice

Pigmentarea pielii

Setmelanotida este un agonist selectiv al receptorului MC4, cu o activitate mai scăzută asupra receptorului MC1. Receptorul MC1 este exprimat la nivelul melanocitelor, iar activarea acestui receptor duce la acumularea melaninei și la amplificarea pigmentării pielii, independent de lumina ultravioletă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Imunogenitate

Anticorpii anti-medicament (AAM) au fost detectați mai puțin frecvent. În afară de aceștia, anticorpii împotriva hormonului alfa-melanocitostimulator (alfa-MSH) au fost detectați frecvent. La pacienții cu BBS sau cu deficit de POMC, PCSK1 sau LEPR datele sunt limitate. Nu au fost observate dovezi privind efectul acestor anticorpi asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Eficacitate și siguranță clinică

Obezitate hipotalamică dobândită

Studiul 1 (RM-493-040)

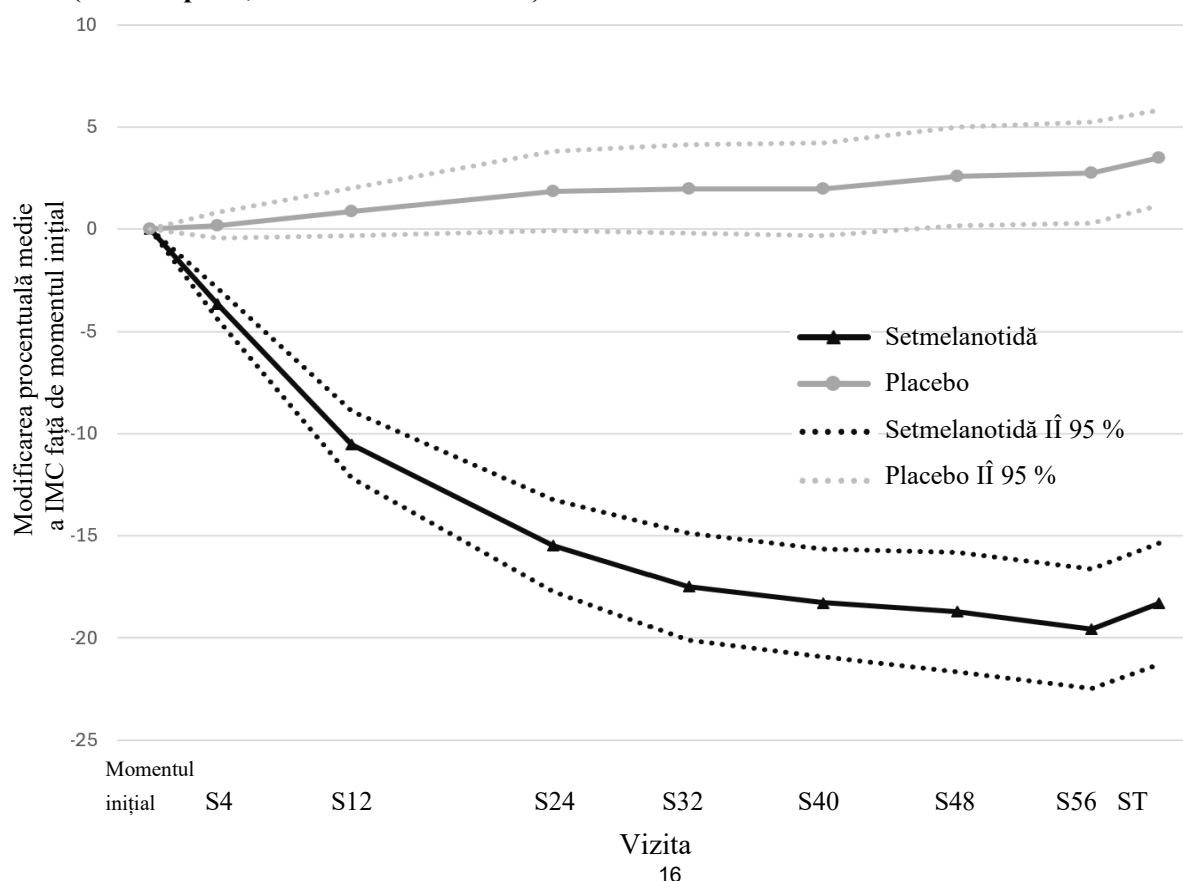
Siguranța și eficacitatea setmelanotidei au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (până la 70 de săptămâni) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste, cu un diagnostic de OHd cauzată de o leziune sau tulburare a hipotalamusului (indice de masă corporală [IMC] ≥ 30 kg/m² la adulți; $\geq$ percentila 95 la copii și adolescenți).

Au fost efectuate analize ale eficacității la 120 de pacienți cu OHd din studiul clinic pivot. După 52 de săptămâni, a fost raportată o scădere semnificativă statistic și clinic a IMC și a scorului z pentru IMC față de momentul inițial în cazul utilizării setmelanotidei comparativ cu placebo (Tabelul 14 și Figura 1).

Tabelul 14 Scăderea IMC la 52 de săptămâni față de nivelul inițial (cohorta pivot, setul de analiză mITT)

Parametru	Statistică	Setmelanotidă N=81	Placebo N=39
Modificarea procentuală medie a IMC			
Momentul inițial	Medie (AS)	35,73 (9,17)	36,78 (9,33)
Modificarea procentuală (%)	Medie (AS)	-16,46 (14,03)	3,29 (6,82)
	Î 95 %	(-19,56; -13,37)	(1,11; 5,47)
	ANCOVA LSM (ES)	-16,51 (1,401)	3,32 (1,984)
	Î 95 % pentru LSM	(-19,26; -13,76)	(-0,57; 7,20)
	Diferența LSM (ES)	-19,83 (2,411)	
	Î 95 % al diferenței LSM	-24,55; -15,10	
	Valoarea p	< 0,0001	
Analiza pacienților cu răspuns la tratament în ceea ce privește scăderea IMC			
Pacienți adulți cu reducere ≥ 5 % a IMC sau copii și adolescenți cu reducere ≥ 0,2 a scorului z pentru IMC	% estimat	82,73	20,90
	Î 95 %	74,13; 91,33	8,01; 33,78
	Diferența riscului (ES)	62,53 (7,393)	
	Î 95 % al diferenței riscului	48,04; 77,02	
	Valoarea p	< 0,0001	
Pacienți cu reducere ≥ 5 % a IMC la 52 de săptămâni față de momentul inițial	% estimat	79,53	10,41
	Î 95 %	70,60; 88,47	0,75; 20,07
	Diferența riscului (ES)	69,07 (6,695)	
	Î 95 % al diferenței riscului	55,95; 82,19	
	Valoarea p	< 0,0001	
Abrevieri: ANCOVA=analiză de covarianță; Î= interval de încredere; LSM=media celor mai mici pătrate; AS=abatere standard; mITT = populația cu intenție de tratament modificată; ES=eroare standard.			

Figura 1 Modificarea procentuală medie a IMC față de momentul inițial, în funcție de vizită (cohorta pivot, setul de analiză mITT)



A fost utilizat chestionarul zilnic privind foamea (scală cu 11 puncte: 0 = „absența foamei”, 10 = „cel mai mare nivel de foame posibil”) pentru a evalua foamea la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, capabili de autoevaluare. După 52 de săptămâni, setmelanotida a redus semnificativ scorul mediu săptămânal privind cea mai intensă senzație de foame din 24 de ore (LSM -2,73 față de -1,45; $p = 0,0086$) și scorul mediu zilnic al foamei (LSM -2,85 față de -1,40; $p = 0,0016$) față de placebo. În cadrul interviurilor calitative, pacienții cu vârsta sub 12 ani (sau îngrijitorii acestora) tratați cu setmelanotidă au raportat în mod consecvent reducerea foamei.

În susținerea efectului setmelanotidei asupra pierderii în greutate și asupra foamei, tratamentul cu setmelanotidă a dus la îmbunătățiri numerice generale ale parametrilor cardiometabolici cum ar fi tensiunea arterială, lipidele și parametrii glicemici și la reducerea circumferinței taliei față de placebo.

Deficit de POMC, incluzând PCSK1 și deficit de LEPR

Siguranța și eficacitatea setmelanotidei pentru tratamentul deficitelor de POMC și LEPR au fost stabilite în 2 studii pivot cu structură identică, cu durata de 1 an, în regim deschis, fiecare având o perioadă de întrerupere a tratamentului în regim dublu-orb, controlat cu placebo:

- Studiul 2 (RM-493-012) a inclus pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, cu deficit de POMC (inclusiv PCSK1) confirmat genetic.
- Studiul 3 (RM-493-015) a inclus pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, cu deficit de LEPR confirmat genetic.

În ambele studii, pacienții adulți au avut $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Greutatea la copii a fost $\geq$ percentila 95, conform evaluării cu graficul de creștere.

Titrarea dozelor a fost efectuată pe o perioadă de 2 până la 12 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament în regim deschis de 10 săptămâni. Pacienții care au atins o scădere în greutate de cel puțin 5 kg (sau o scădere în greutate cu cel puțin 5 %, dacă greutatea de referință a fost $< 100 \text{ kg}$) la sfârșitul perioadei de tratament în regim deschis au continuat cu o perioadă de întrerupere a tratamentului în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de 8 săptămâni (4 săptămâni de administrare de placebo și 4 săptămâni de tratament cu setmelanotidă). După perioada de întrerupere a tratamentului, pacienții au reînceput tratamentul activ cu setmelanotidă, la doza terapeutică, pe o perioadă de până la 32 de săptămâni. Douăzeci și unu de pacienți (10 în studiul 2 și 11 în studiul 3) au fost tratați cel puțin 1 an și sunt incluși în analizele de eficacitate.

Date de susținere suplimentare au fost culese într-un studiu condus de investigatori și într-un studiu de extensie.

Studiul 2 (RM-493-012)

În studiul 2, 80 % din pacienții cu deficit de POMC au îndeplinit criteriul de evaluare principal, atingând o scădere în greutate $\geq 10 \%$ după 1 an de tratament cu setmelanotidă și 50 % din pacienții cu deficit de POMC au atins o ameliorare predefinită $\geq 25 \%$, semnificativă clinic, a scorului senzației de foame față de momentul de referință după 1 an (tabelul 15).

Pentru studiul 2 au fost raportate scăderi procentuale medii de 25,6 % ale greutății, față de momentul de referință, semnificative statistic și clinic. Modificările senzației de foame au fost evaluate la 1 an, pentru pacienții cu vârsta ≥ 12 ani, folosind un chestionar pentru pacienți și tineri cu privire la „cea mai intensă senzație de foame din ultimele 24 de ore”. Pentru studiul 2 au fost raportate scăderi procentuale medii de 27,1 % ale senzației de foame față de momentul de referință, semnificative statistic și clinic, ca medie săptămânală pentru ultimele 24 de ore (tabelul 16).

Când tratamentul cu setmelanotidă a fost oprit la pacienții care au scăzut în greutate în perioada în regim deschis de 10 săptămâni, acești pacienți au crescut în greutate (figura 2), iar scorurile medii ale senzației de foame au crescut pe perioada de 4 săptămâni de tratament cu placebo.

Tabelul 15 Procentul de pacienți care au atins o scădere în greutate de cel puțin 10 % și procentul de pacienți care au atins o ameliorare de cel puțin 25 % a senzației de foame zilnice față de momentul de referință după 1 an, în studiul 2

Parametru	Statistică	
Pacienții care au atins o scădere în greutate de cel puțin 10 % după 1 an (N=10)	n (%)	8 (80,0)
	IÎ 90 % ¹	(49,31, 96,32)
	Valoare p ²	< 0,0001
Pacienții care au atins o ameliorare a senzației de foame de cel puțin 25 % față de momentul de referință după 1 an (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	IÎ 90 % ¹	(19,29, 80,71)
	Valoare p ¹	0,0004

Notă: Setul de analiză include pacienți cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicament de studiu și au avut cel puțin 1 evaluare la momentul de referință.

1 Pe baza metodei (exacte) Clopper-Pearson

2 Testarea ipotezei nule: procent = 5 %

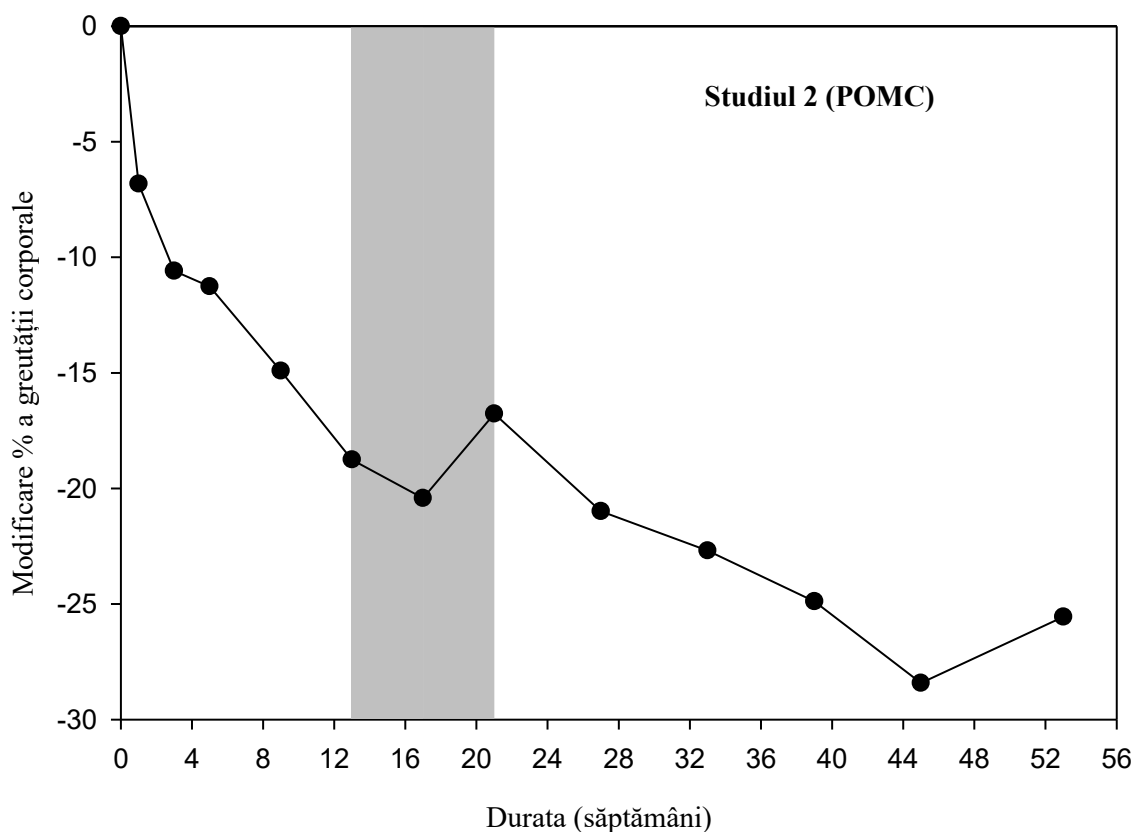
Tabelul 16 Modificare procentuală față de momentul de referință a greutății și senzației de foame după 1 an, în studiul 2

Parametru	Statistică	Greutate corporală (kg) (N=9)	Scorul senzației de foame ¹ (N=7)
Referință	Medie (σ)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediană	114,7	8,0
	Min., max.	55,9, 186,7	7, 9
1 an	Medie (σ)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediană	82,7	6,0
	Min., max.	54,5, 121,8	3, 8
Modificarea procentuală față de momentul de referință după 1 an (%)	Medie (σ)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediană	-27,3	-14,29
	Min., max.	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	Media LS	-25,39	-27,77
	IÎ 90 %	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	Valoarea p	< 0,0001	0,0005

Notă: Această analiză include pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu, au avut cel puțin o evaluare la momentul de referință și au demonstrat o scădere în greutate ≥ 5 kg (sau de 5 % din greutate dacă greutatea a fost < 100 kg la momentul de referință) pe perioada de tratament în regim deschis de 12 săptămâni și au continuat cu perioada de întrerupere a tratamentului în regim dublu-orb, controlat cu placebo.

¹ Senzația de foame variază între 0 și 10 pe o scară tip Likert; 0 = fără senzație de foame și 10 = cea mai mare senzație de foame posibilă. Scorul senzației de foame a fost notat într-un jurnal zilnic și a fost transformat în medie pentru a calcula scorul săptămânal pentru analiză.

Figura 2 Modificarea procentuală a greutății corporale față de momentul de referință în funcție de vizită (Studiul 2 [N=9])



Studiul 3 (RM-493-015)

În studiul 3, 46 % din pacienții cu deficit de LEPR au îndeplinit criteriul de evaluare principal, atingând o scădere în greutate ≥ 10 % după 1 an de tratament cu setmelanotidă și 73 % din pacienții cu deficit de LEPR au atins o ameliorare predefinită ≥ 25 %, semnificativă clinic, a scorului senzației de foame față de momentul de referință după 1 an (tabelul 17).

Pentru studiul 3 au fost raportate scăderi procentuale medii de 12,5 % ale greutății corporale față de momentul de referință, semnificative statistic și clinic. Modificările senzației de foame au fost evaluate la 1 an, pentru pacienții cu vârsta ≥ 12 ani, folosind un chestionar pentru pacienți și titori cu privire la „cea mai intensă senzație de foame din ultimele 24 de ore”. Pentru studiul 3 au fost raportate scăderi procentuale medii de 43,7 % ale senzației de foame față de momentul de referință, semnificative statistic și clinic, ca medie săptămânală pentru ultimele 24 de ore (tabelul 18).

Când tratamentul cu setmelanotidă a fost oprit la pacienții care au scăzut în greutate în perioada în regim deschis de 10 săptămâni, acești pacienți au crescut în greutate (figura 3), iar scorurile medii ale senzației de foame au crescut pe perioada de 4 săptămâni de tratament cu placebo.

Tabelul 17 Procentul de pacienți care au atins o scădere în greutate de cel puțin 10 % și procentul de pacienți care au atins o ameliorare de cel puțin 25 % a senzației de foame zilnice față de momentul de referință după 1 an, în studiul 3

Parametru	Statistică	
Pacienții care au atins o scădere în greutate de cel puțin 10 % după 1 an (N=11)	n (%)	5 (45,5)
	Î 90 % ¹	(19,96, 72,88)
	Valoare p ²	0,0002
Pacienții care au atins o ameliorare a senzației de foame de cel puțin 25 % față de momentul de referință după 1 an (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	Î 90 % ¹	(43,56, 92,12)
	Valoare p ¹	< 0,0001

Notă: Setul de analiză include pacienți cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicament de studiu și au avut cel puțin 1 evaluare la momentul de referință.

1 Pe baza metodei (exacte) Clopper-Pearson

2 Testarea ipotezei nule: procent = 5 %

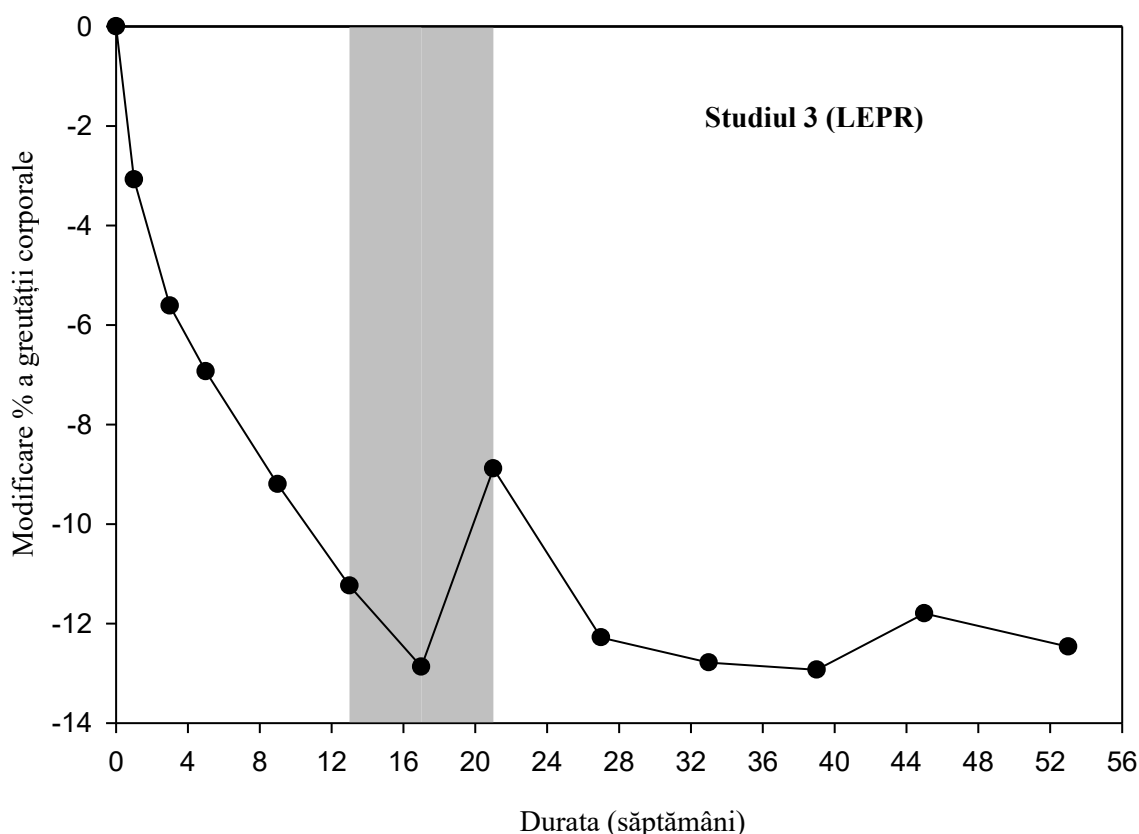
Tabelul 18 Modificare procentuală față de momentul de referință a greutății și senzației de foame după 1 an, în studiul 3

Parametru	Statistică	Greutate corporală (kg) (N=7)	Scorul senzației de foame ¹ (N=7)
Referință	Medie (σ)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediană	120,5	7,0
	Min., max.	89,4, 170,4	6, 8
1 an	Medie (σ)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediană	104,1	3,0
	Min., max.	81,7, 149,9	2, 8
Modificarea procentuală față de momentul de referință după 1 an (%)	Medie (σ)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediană	-15,3	-52,7
	Min., max.	-23,3, 0,1	-67, 0
	Media LS	-12,47	-41,93
	Î 90 %	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	Valoarea p	< 0,0001	< 0,0001

Notă: Această analiză include pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu, au avut cel puțin o evaluare la momentul de referință și au demonstrat o scădere în greutate ≥ 5 kg (sau de 5 % din greutate dacă greutatea a fost < 100 kg la momentul de referință) pe perioada de tratament în regim deschis de 12 săptămâni și au continuat cu perioada de întrerupere a tratamentului în regim dublu-orb, controlat cu placebo.

¹ Senzația de foame variază între 0 și 10 pe o scară tip Likert; 0 = fără senzație de foame și 10 = cea mai mare senzație de foame posibilă. Scorul senzației de foame a fost notat într-un jurnal zilnic și a fost transformat în medie pentru a calcula scorul săptămânal pentru analiză.

Figura 3 Modificarea procentuală a greutatei corporale față de momentul de referință în funcție de vizită (Studiul 3 [N=7])



Sindrom Bardet-Biedl

Studiul 4 (RM-493-023)

Siguranța și eficacitatea setmelanotidei pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și peste, cu obezitate din cauza BBS au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic cu durata de 1 an, cu o perioadă controlată cu placebo cu durata de 14 săptămâni (Studiul 4 [RM-493-023]). Studiul a înrolat pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, cu obezitate și BBS. Pacienții adulți aveau un IMC ≥ 30 kg/m². Pacienții copii aveau un IMC $\geq$ percentila 97 pentru vârstă și sex, utilizând evaluări ale graficului de creștere.

Pacienții eligibili au intrat într-o perioadă randomizată, în regim dublu-orb, controlată cu placebo, cu durata de 14 săptămâni (Perioada 1) urmată de o perioadă în regim deschis cu durata de 38 săptămâni (Perioada 2) în care tuturor pacienților li s-a administrat setmelanotidă. Pentru menținerea regimului orb pe parcursul Perioadei 2, în primele 2 săptămâni atât din Perioada 1, cât și din Perioada 2, s-a efectuat titrarea dozei până la o doză fixă de 3 mg. Treizeci și doi de pacienți au fost tratați timp de cel puțin 1 an și sunt incluși în analizele de eficacitate.

În studiul 4, 35,7 % dintre pacienții cu BBS cu vârsta ≥ 12 ani și 46,7 % dintre pacienții cu BBS cu vârsta ≥ 18 ani au îndeplinit criteriul final primar, obținând o scădere în greutate ≥ 10 % după 1 an de tratament cu setmelanotidă (Tabelul 19). Efectul setmelanotidei asupra greutății corporale la pacienții evaluați de investigator ca prezentând afectare cognitivă a fost similar cu cel de la pacienții care nu prezentau afectare cognitivă.

În Studiul 4, ~52 de săptămâni de tratament cu setmelanotidă au dus la reduceri semnificative clinic ale scorurilor z pentru IMC la 100 % dintre pacienții cu BBS cu vârsta sub 12 ani, cu rezultate consecvente observate la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani. La pacienții cu vârsta sub 18 ani, reducerea medie față de momentul de referință a scorului z pentru IMC a fost de

0,75, iar reducerea medie față de momentul de referință a procentului percentilei 95 pentru IMC pentru vârstă și sex a fost de 17,3 %.

Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste care au fost în măsură să furnizeze o auto-raportare a foamei au înregistrat nivelul zilnic maxim de foame într-un jurnal, care a fost apoi evaluat pe baza Itemului 2 al Chestionarului zilnic privind foamea. Foamea a fost evaluată pe o scală cu 11 puncte de la 0 („absența foamei”) la 10 („cel mai mare nivel de foame posibil”). S-au raportat scăderi medii procentuale semnificative statistic și cu însemnătate clinică, de 30,5 %, față de momentul de referință, la 1 an, pentru nivelul cel mai crescut/intens de foame, pentru studiul 4 (Tabelul 20).

Tabelul 19 Greutatea corporală (kg) – proporția tuturor pacienților, a pacienților cu BBS cu vârsta ≥ 12 ani și a pacienților cu BBS cu vârsta ≥ 18 ani care au obținut o scădere în greutate de cel puțin 10 % față de momentul de referință, la 1 an (Studiul 4 [Setul complet de analiză])

Parametru	Statistică ¹	Pacienți cu vârsta ≥ 12 ani	Pacienți cu vârsta ≥ 18 ani
Pacienți care au obținut o scădere în greutate de cel puțin 10 % la anul 1	N	28	15
	%	35,7	46,7
	Î 95 % ¹	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	valoarea p	0,0002	0,0003

¹ % estimat, intervalul de încredere 95 % și valoarea p se bazează pe Regula lui Rubin. Valoarea p este unilaterală și comparată cu alfa=0,025.

Tabelul 20 Scorurile zilnice pentru foame – modificarea față de momentul de referință la 1 an la toți pacienții și pacienții cu BBS cu vârsta ≥ 12 ani (Studiul 4 [Setul complet de analiză])

Moment specific	Statistică	Pacienți cu vârsta ≥ 12 ani
Momentul de referință	N	14
	Medie (AS)	6,99 (1,893)
	Mediană	7,29
	Min, max	4,0, 10,0
Săptămâna 52	N	14
	Medie (AS)	4,87 (2,499)
	Mediană	4,43
	Min, max	2,0, 10,0
Modificarea la săptămâna 52	N	14
	Medie (AS)	-2,12 (2,051)
	Mediană	-1,69
	Min, max	-6,7, 0,0
	Î 95 % ¹	-3,31, -0,94
	Valoarea p ¹	0,0010
Modificarea % la săptămâna 52	N	14
	Medie (AS)	-30,45 (26,485)
	Mediană	-25,00
	Min, max	-77,0, 0,0
	Î 95 % ¹	-45,74, -15,16
	Valoarea p ¹	0,0004

Abrevieri: Î= interval de încredere; Max=valoarea maximă; Min=valoarea minimă; AS=abaterea standard.

¹ Î 95 % și valoarea p se bazează pe Regula lui Rubin; valoare p este unilaterală.

Notă: Momentul de referință reprezintă ultima evaluare înainte de inițierea setmelanotidei în ambele studii.

Notă: Chestionarul zilnic privind foamea nu este administrat la pacienții cu vârsta < 12 ani sau la pacienții cu afectare cognitivă, conform evaluării Investigatorului.

În susținerea efectului setmelanotidei asupra scăderii în greutate au existat ameliorări numerice generale ale parametrilor cardiometabolici, cum sunt tensiunea arterială, lipidele, parametrii glicemici și circumferința taliei.

Copii și adolescenți

Studiul 5 (RM-493-033)

Siguranța și eficacitatea setmelanotidei pentru tratamentul pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani cu obezitate cauzată de deficit de POMC sau LEPR sau de BBS au fost evaluate într-un studiu în regim deschis, necontrolat, cu durată de 1 an [Studiul 5 (RM-493-033)]. În studiu au fost înrolați pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani cu un IMC $\geq$ percentila 97 pentru vârstă și sex, utilizând evaluări ale graficului de creștere, și o greutate corporală de cel puțin 15 kg la momentul de referință.

Pacienții eligibili au intrat în studiu și li s-a administrat setmelanotidă. În studiu au fost înrolați doisprezece pacienți, care sunt incluși în analizele de eficacitate. Date fiind designul studiului și mărimea mică a eșantionului, constatările privind eficacitatea necesită considerație atentă.

În Studiul 5, 85,7 % dintre pacienții cu deficit de POMC sau de LEPR și 80,0 % dintre pacienții cu BBS au îndeplinit criteriul final de evaluare primar, obținând o scădere $\geq 0,2$ a scorului z pentru IMC după 1 an de tratament cu setmelanotidă (Tabelul 21). Modificarea procentuală medie a IMC față de momentul de referință în Săptămâna 52 a fost de -25,597 % pentru pacienții cu deficit de POMC sau de LEPR și de -9,719 % pentru pacienții cu BBS (Tabelul 22).

Tabelul 21 Scorul z pentru IMC – proporția tuturor pacienților, a pacienților cu deficit de POMC sau de LEPR, a pacienților cu BBS cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care au obținut o scădere cu cel puțin 0,2 a scorului z pentru IMC față de momentul inițial la 1 an [Studiul 5 (populația de siguranță)]

Parametru	Statistică ¹	Pacienți cu deficit de POMC sau LEPR (n=7)	Pacienți cu BBS (n=5)	Total (N=12)
Pacienți care au obținut o scădere cu cel puțin 0,2 a scorului z pentru IMC la 1 an	N % Î 95 % ¹	6 85,7 (54,1, 100)	4 80,0 (28,4, 99,5)	10 83,3 (58,7, 99,8)

¹ Î 95 % bilateral a fost calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

Tabelul 22 Modificarea procentuală a IMC față de momentul de referință la 1 an [Studiul 5 (populația de siguranță)]

		Pacienți cu deficit de POMC sau LEPR (n=7)	Pacienți cu BBS (n=5)	Total (N=12)
Parametru	Statistică	%	%	%
Referință	N	7	5	12
	Medie (AS)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Mediană	32,196	22,986	28,670
	Min., max.	25,99, 42,54	19,31, 29,04	19,31, 42,54
Modificarea efectivă față de momentul de referință după 1 an	N	6	5	11
	Medie (AS)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Mediană	-9,237	-2,191	-4,940
	Min., max.	-11,16, -2,65	-4,94, 0,58	-11,16, 0,58
Modificarea procentuală față de momentul de referință după 1 an (%)	N	6	5	11
	Medie (AS)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)

		Pacienți cu deficit de POMC sau LEPR (n=7)	Pacienți cu BBS (n=5)	Total (N=12)
Parametru	Statistică	%	%	%
Referință	N	7	5	12
	Î 95 % ¹	(-37,66, -13,54)	(-20,69, 1,26)	(-27,04, -9,72)
	Mediană	-23,237	-8,978	-21,624
	Min., max.	-39,28, -8,24	-21,62, 2,54	-39,28, 2,54

¹ Î 95 % bilateral este calculat cu distribuția t a lui Student.

În Studiul 5, aproximativ 52 de săptămâni de tratament cu setmelanotidă au avut drept rezultat o reducere semnificativă din punct de vedere clinic a scorului z pentru IMC de -5,185 pentru pacienții cu deficit de POMC sau de LEPR și de -1,331 pentru pacienții cu BBS. Scăderea medie față de momentul de referință a procentului din percentila 95 a IMC pentru vârstă și sex a fost de -47,595 % în cazul pacienților cu deficit de POMC sau de LEPR și de -14,462 % în cazul pacienților cu BBS.

În studiile clinice, 116 dintre pacienții tratați cu setmelanotidă aveau vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 18 ani la momentul de referință (21 de pacienți cu deficit de POMC, PCSK1 sau LEPR, 33 de pacienți cu BBS și 62 de pacienți cu OHd). În general, eficacitatea și siguranța la acești pacienți de vârstă mai mică au prezentat tendințe similare cu cele observate la pacienții de vârstă mai mare studiați, demonstrând scăderi aparent semnificative ale IMC la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani cu deficit de POMC, PCSK1 sau LEPR sau cu BBS. La pacienții care nu s-au oprit încă din creștere s-au observat în perioada de studiu o tendință spre progresia corespunzătoare a dezvoltării pubertare și creșteri în înălțime.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu setmelanotidă la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tulburărilor de apetit alimentar și al tulburărilor generale de alimentație (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

$C_{max,se}$ medie la starea de echilibru, ASC_{tau} și concentrația minimă pentru setmelanotidă în urma unei doze de 3 mg administrate subcutanat la voluntari de altfel sănătoși cu obezitate (N=6) o dată pe zi, timp de 12 săptămâni, au fost de 37,9 ng/ml, 495 oră x ng/ml și respectiv 6,77 ng/ml. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru pentru setmelanotidă au fost atinse în intervalul de 2 zile în urma administrării dozei de setmelanotidă 1-3 mg. Acumularea setmelanotidei în circulația sistemică în urma administrării unei doze zilnice timp de 12 săptămâni a fost de aproximativ 30 %. ASC și C_{max} pentru setmelanotidă au crescut proporțional în urma administrării subcutanate de doze repetate în intervalul de doze propus (1-3 mg).

Setul de date pentru analiza farmacocinetică (FC) a inclus 513 subiecți cumulați din 12 studii. Populația a inclus 330 de subiecți cu boli asociate cu afectarea căii receptorului MC4, 102 subiecți cu OHd și 81 de subiecți fără boli asociate cu afectarea căii receptorului MC4 și fără OHd. Acești subiecți au contribuit cu 8 837 de observații, dintre care 8 501 de probe aveau concentrații cuantificabile ale setmelanotidei. Datele FC au provenit preponderent de la 314 adulți (cu vârsta de 18 ani și peste, 5 332 de observații cuantificabile) și 122 de adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani, 2 258 de observații cuantificabile). Setul de date a inclus, de asemenea, 64 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani și 13 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani (778 și, respectiv, 133 de observații cuantificabile).

Absorbție

După injecția subcutanată cu setmelanotidă, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru pentru setmelanotidă au crescut lent, atingând concentrațiile plasmatice maxime la $t_{\max}$ median de 8,0 ore de la administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută în urma administrării subcutanate de setmelanotidă nu a fost investigată la om. Estimarea variabilității inter-individuale (CV %) față de modelul farmacocinetic final al populației a fost de 28,6 % (CI/F).

În rândul adulților cu funcție renală normală, simulările au demonstrat o expunere ușor mai mare la pacienții cu OHd comparativ cu pacienții cu alte boli asociate defecției căii receptorului MC4 atunci când s-a administrat aceeași doză. Însă această diferență de expunere a fost mediata în principal prin diferențe de greutate; pacienții cu aceeași greutate au avut practic aceeași expunere la setmelanotidă indiferent de etiologia bolii.

Distribuție

Volumul mediu aparent al distribuției setmelanotidei după administrarea subcutanată a dozei de setmelanotidă 3 mg o dată pe zi a fost estimat pe baza modelului farmacocinetic populațional ca fiind de 75,2 litri. La om setmelanotida se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 79,1 %.

Experimentele *in vitro* indică faptul că setmelanotida nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 sau OCT2.

Datele *in vitro* indică faptul că este foarte improbabil ca setmelanotida să fie un substrat al P-gp sau BCRP.

Metabolizare

După toate indiciile, setmelanotida nu este metabolizată de microzomii hepatici, hepatocite sau microzomii renali la șobolan, maimuță sau om.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al setmelanotidei a fost de aproximativ 11 ore. Clearance-ul mediu aparent total al setmelanotidei după administrarea subcutanată a dozei de 3 mg o dată pe zi a fost estimat pe baza modelului farmacocinetic populațional ca fiind de 7,19 l/oră.

Aproximativ 39 % din doza de setmelanotidă administrată s-a excretat sub formă nemodificată în urină, în interval de 24 de ore după administrarea subcutanată a dozei de 3 mg o dată pe zi.

Liniaritate/non-liniaritate

ASC și $C_{\max}$ pentru setmelanotidă au crescut aproximativ liniar cu doza în urma administrării subcutanate a dozelor repetate în intervalul cuprins între 0,5 mg și 7 mg.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Setmelanotida a fost evaluată la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 18 ani). Simulările pe baza analizelor de farmacocinetică populațională sugerează o expunere ușor mai mare la pacienții mai tineri (care au și o greutate mai mică) și oferă dovezi în sprijinul schemei terapeutice la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste.

Vârstnici

Datele disponibile de la un eșantion mic de pacienți vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste nu sugerează modificări marcante ale expunerii la setmelanotidă odată cu înaintarea în vârstă. Totuși, aceste date sunt prea limitate pentru a trage concluzii definitive.

Insuficiență renală

Analiza farmacocinetică a demonstrat un clearance mai redus cu 12 %, 26 % și 49 % (CL/F) al setmelanotidei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Deficit de POMC, incluzând PCSK1, deficit de LEPR sau BBS

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] de 60-89 ml/min/1,73 m²) sau moderată (RFG_e de 30-59 ml/min/1,73 m²). Se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e de 15-29 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.2). Setmelanotida nu trebuie administrată pacienților cu boală renală în stadiu final (RFG_e < 15 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.2).

Obezitate hipotalamică dobândită

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG_e de 60-89 ml/min/1,73 m²). Se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG_e de 30-59 ml/min/1,73 m²) sau severă (RFG_e de 15-29 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.2). Setmelanotida nu trebuie administrată pacienților cu boală renală în stadiu final (RFG_e < 15 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Setmelanotida este stabilă în hepatocite la om, șobolan și maimuță; de aceea, nu s-a efectuat un studiu la pacienții cu insuficiență hepatică. Setmelanotida este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Greutate corporală

Cl/F pentru setmelanotidă a variat în funcție de greutatea corporală, conform unei corelații alometrice fixe.

Sex

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica setmelanotidei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind siguranța, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, fertilitatea, teratogenitatea sau dezvoltarea postnatală.

Un studiu privind reproducerea și dezvoltarea la iepuri a relevat creșterea resorbției embrio-fetale și pierderea sarcinii după nidare la femelele de iepure gestante tratate cu setmelanotidă. Aceste efecte au fost atribuite reducerilor extreme ale consumului matern de hrană, induse de acțiunea farmacodinamică principală a setmelanotidei. Reduceri similare ale consumului de hrană și pierderea embrio-fetală asociată au fost observate într-un studiu privind reproducerea și dezvoltarea la șobolani. Nu s-au observat efecte teratogene la niciuna dintre aceste specii.

În studiul de dezvoltare pre- și post-natală efectuat la șobolani au fost observate în lapte concentrații de setmelanotidă corelate cu doza, la 2 ore de la injecția subcutanată, în faza anterioară înțărării. Nu s-au detectat concentrații măsurabile ale setmelanotidei în plasma puilor alăptați, pentru nicio doză.

Prin contrast față de primat, la șobolani și miniporci s-au observat efecte cardiovasculare variabile, de exemplu creștere a frecvenței cardiace și tensiunii arteriale. Motivul aflat la baza diferențelor dintre

aceste specii rămâne neclar. La șobolani, efectele dependente de doză ale setmelanotidei asupra frecvenței cardiace și tensiunii arteriale au fost asociate cu o creștere a tonusului simpatic și s-a constatat că acestea se diminuează progresiv în urma administrării zilnice repetate.

Vacuolizarea citoplasmatică minimă asociată excipientului mPEG-DSPE s-a observat la nivelul plexului coroid după administrarea cronică la adulți șobolani și maimuțe. Vacuolizarea plexului coroid nu s-a observat la șobolanii tineri tratați cu setmelanotidă/mPEG-DSPE din zilele post-natale de la 7 până la 55, la doze de 9,5 ori mai mari decât cantitatea de mPEG-DSPE administrată la om prin utilizarea unei doze 3 mg de setmelanotidă, calculată ca mg/m² și zi.

Datele privind carcinogenitatea disponibile de la șoareci Tg.rasH2 indică faptul că setmelanotidă/mPEG-DSPE nu reprezintă un risc carcinogen pentru pacienți, cu o marjă de eroare egală cu 17 pentru setmelanotidă pe baza ASC și o marjă de doză egală cu 16 pentru mPEG-DSPE calculată ca mg/m² și zi, la doza clinică de 3 mg/zi. Având în vedere lipsa unui risc pro-carcinogen pe baza datelor non-clinice și clinice disponibile cu privire la setmelanotidă, nu s-a efectuat un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea la șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sare sodică N-(carbonil-metoxipoli(etilenglicol 2000)-1,2-distearoil-glicero-3-fosfoetanolamină (mPEG-2000-DSPE)

Carmeloză sodică

Manitol

Fenol

Alcool benzilic

Edetat disodic

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere

28 de zile sau până la data expirării (oricare dintre acestea survine prima).

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 28 de zile, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C.

Din punct de vedere microbiologic, după desigilare, medicamentul poate fi păstrat maximum 28 de zile, la temperaturi între 2 °C și 30 °C. Alți timpi și condiții de păstrare în cursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela. A se păstra în cutia de carton originală, pentru a fi protejat de lumină.

Flacoanele nedeschise pot fi păstrate la temperatura camerei, la temperaturi care să nu depășească 30 °C, timp de până la 30 de zile.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon multidoză din sticlă transparentă de tip 2R, cu dop din cauciuc clorobutilic și capsă din aluminiu.

Ambalaje cu:

- 1 flacon multidoză.
- 10 flacoane multidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

IMCIVREE trebuie scos din frigider cu aproximativ 15 minute înainte de administrare. Alternativ, pacientul poate încălzi medicamentul înainte de administrare rulând ușor flaconul între palme, timp de 60 de secunde.

IMCIVREE trebuie inspectat înainte de fiecare injecție, iar soluția nu trebuie utilizată dacă este tulbure sau conține particule.

Dacă IMCIVREE este expus la temperaturi > 30 °C, trebuie eliminat și nu trebuie utilizat.

A se utiliza întotdeauna o seringă nouă pentru fiecare injecție, pentru a preveni contaminarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 iulie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriilor de produs

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii Europene (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON**

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMCIVREE 10 mg/ml soluție injectabilă
setmelanotidă

2.DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 10 mg setmelanotidă în 1 ml de soluție injectabilă.

3.LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: mPEG-2000-DSPE, carmeloză sodică, manitol, fenol, alcool benzilic, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4.FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon multidoză (1 ml).

10 flacoane multidoză (1 ml).

5.MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6.ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7.ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8.DATA DE EXPIRARE

EXP

9.CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela. A se păstra flaconul în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

Flacon sigilat
A se păstra la frigider.

După desigilare
A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se elimina după 28 de zile.
Data desigilării:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IMCIVREE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IMCIVREE 10 mg/ml injecție
setmelanotidă
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 flacon multidoză (1 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

IMCIVREE 10 mg/ml soluție injectabilă setmelanotidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IMCIVREE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IMCIVREE
3. Cum se utilizează IMCIVREE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IMCIVREE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IMCIVREE și pentru ce se utilizează

IMCIVREE conține substanța activă setmelanotidă. Se utilizează pentru tratamentul obezității și pentru controlul senzației de foame la adulți și copii cu vârsta de 4 ani și peste, cu obezitate hipotalamică dobândită (OHD) cauzată de leziuni sau tulburări ale unei zone din creier numită hipotalamus.

IMCIVREE se utilizează, de asemenea, la adulți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, pentru tratamentul obezității provocate de anumite boli genetice, care afectează modul în care creierul controlează senzația de foame.

Bolile genetice pentru tratamentul cărora se utilizează acest medicament sunt:

- Deficit de POMC (pro-opiomelanocortină)
- Deficit de PCSK1 (pro-protein convertază subtilizină/kexină tip 1)
- Deficit de LEPR (receptor de leptină)
- Sindrom Bardet-Biedl (BBS).

Persoanelor care au aceste boli le lipsesc anumite substanțe naturale implicate în controlul poftei de mâncare sau aceste substanțe nu funcționează adecvat. Acest lucru amplifică senzația de foame și duce la obezitate. Acest medicament ajută la restabilirea controlului poftei de mâncare și reduce simptomele bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IMCIVREE

Nu utilizați IMCIVREE

- dacă sunteți alergic la setmelanotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Înainte să începeți tratamentul și în timpul tratamentului cu acest medicament, medicul dumneavoastră trebuie să vă examineze pielea, pentru a depista orice semne sau zone de culoare închisă. În timpul utilizării acestui medicament, este posibil ca pe piele să vă apară mai multe semne sau pete de culoare închisă. O examinare înainte de începerea tratamentului vă va ajuta să identificați orice semne noi care apar după ce începeți utilizarea acestui medicament.

Se întâmplă foarte frecvent (poate afecta mai mult de 1 persoană din 10) ca pacienții de sex masculin să aibă erecții spontane în timpul utilizării acestui medicament. Dacă o erecție durează mai mult de 4 ore, adresați-vă imediat unui medic. Erecțiile prelungite (priapismul), dacă nu sunt tratate, vă pot reduce capacitatea de a avea erecții în viitor.

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 4 ani, dacă au OHd.

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 2 ani, dacă au deficit de POMC, PCSK1 sau LEPR sau BBS.

Nu există informații cu privire la utilizarea la copiii sub aceste vârste.

IMCIVREE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii sau în timp ce încercați să rămâneți gravidă, deoarece nu a fost studiat la femei gravide. Scăderea în greutate în timpul sarcinii poate dăuna fătului.

Înainte să luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră dacă alăptați. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile asociate cu administrarea acestui medicament în această perioadă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are niciun efect sau are doar un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce sau de a folosi utilaje, din cauza somnolenței.

IMCIVREE conține alcool benzilic

Acest medicament conține 10 mg alcool benzilic per 1 ml, ceea ce este echivalent cu 1 mg pentru fiecare mg din doza dumneavoastră.

Alcoolul benzilic a fost asociat cu risc crescut de reacții adverse severe la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani). Există o posibilitate crescută ca alcoolul benzilic să se acumuleze în organismul acestora (numită „acidoză metabolică”), ceea ce conduce la „sindrom gasping” („sindromul respirației gâfâitoare”). Copiii cu vârsta de 2 ani trebuie monitorizați de către medicul lor pentru apariția semnelor acestei acumulări (inclusiv bătăi rapide ale inimii, respirație rapidă sau confuzie).

Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți o boală a ficatului sau rinichilor, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acest lucru este necesar pentru că alcoolul benzilic se poate acumula în organismul dumneavoastră și poate provoca reacții adverse (numite „acidoză metabolică”).

IMCIVREE conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se utilizează IMCIVREE

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Acest medicament se administrează sub formă de injecție sub piele, o dată pe zi, la începutul zilei. Medicamentul este destinat utilizării pe termen lung.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda care este doza corectă pentru injecție.

În tabelul de mai jos sunt furnizate dozele zilnice recomandate în funcție de vârsta dumneavoastră, greutate și săptămâna de tratament. Există tabele cu doze diferite în funcție de boala pentru care luați acest medicament. Asigurați-vă că utilizați tabelul corect pentru a afla doza recomandată pentru dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat în timp ce utilizați acest medicament pentru a vedea dacă este necesară modificarea dozei. După doza inițială, medicul vă va sfătui dacă trebuie să creșteți doza la nivelul următor, după cât de bine acționează tratamentul și orice reacții adverse pe care le-ați putea avea. În unele situații medicul vă poate recomanda să reduceți doza. Întrebați medicul dacă nu sunteți sigur privind doza dumneavoastră curentă.

Instrucțiunile detaliate despre cum să vă injectați doza dumneavoastră de IMCIVREE sunt furnizate în continuare după tabelele cu doze.

Obezitate hipotalamică dobândită (OHD)

Dozele recomandate sunt următoarele:

Adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injecție
Săptămâna 1	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 2	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 3	2 mg	0,2 ml
Săptămâna 4 și următoarele	3 mg	0,3 ml
Copii cu vârsta cuprinsă între 4 și mai puțin de 6 ani		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injecție
<i>Greutatea pacientului este mai mică de 20 kg</i>		
Săptămâna 1	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 2	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 3 și următoarele	1,5 mg	0,15 ml
<i>Greutatea pacientului este între 20 și mai puțin de 25 kg</i>		
Săptămâna 1	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 2	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 3	1,5 mg	0,15 ml
Săptămâna 4 și următoarele	2 mg	0,2 ml
<i>Greutatea pacientului este între 25 și mai puțin de 30 kg</i>		

Săptămâna 1	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 2	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 3	1,5 mg	0,15 ml
Săptămâna 4	2 mg	0,2 ml
Săptămâna 5 și următoarele	2,5 mg	0,25 ml
Greutatea pacientului este de 30 kg sau mai mare		
Săptămâna 1	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 2	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 3	2 mg	0,2 ml
Săptămâna 4 și următoarele	3 mg	0,3 ml

Deficit de pro-opiomelanocortină (POMC), pro-protein convertază subtilizină/kexină tip 1 (PCSK1) și receptori de leptină (LEPR).

Dozele recomandate sunt următoarele:

Adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injectare
Săptămânile 1-2	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 3 și următoarele	2 mg	0,2 ml
Doze suplimentare posibile conform recomandărilor medicului	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injectare
Săptămânile 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Săptămânile 3-4	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 5 și următoarele	2 mg	0,2 ml
Doze suplimentare posibile conform recomandărilor medicului	2,5 mg	0,25 ml
Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injectare
Greutatea pacientului este mai mică de 20 kg		
Săptămâna 1 și următoarele	0,5 mg	0,05 ml
Greutatea pacientului este între 20 și mai puțin de 30 kg		
Săptămânile 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 3 și următoarele	1 mg	0,1 ml
Greutatea pacientului este între 30 și mai puțin de 40 kg		
Săptămânile 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Săptămânile 3-4	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 5 și următoarele	1,5 mg	0,15 ml
Greutatea pacientului este 40 kg sau mai mare		
Săptămânile 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Săptămânile 3-4	1 mg	0,1 ml
Săptămânile 5-6	1,5 mg	0,15 ml
Săptămânile 7-8	2 mg	0,2 ml
Săptămâna 9 și următoarele	2,5 mg	0,25 ml

Sindrom Bardet-Biedl (BBS)

Dozele recomandate sunt următoarele:

Adulți și copii cu vârsta de 16 ani și peste		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injectare
Săptămânile 1-2	2 mg	0,2 ml
Săptămâna 3 și următoarele	3 mg	0,3 ml
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 16 ani		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injectare
Săptămâna 1	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 2	2 mg	0,2 ml
Săptămâna 3 și următoarele	3 mg	0,3 ml
Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injectare
<i>Greutatea pacientului este mai mică de 20 kg</i>		
Săptămâna 1 și următoarele	0,5 mg	0,05 ml
<i>Greutatea pacientului este între 20 și mai puțin de 30 kg</i>		
Săptămânile 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 3 și următoarele	1 mg	0,1 ml
<i>Greutatea pacientului este între 30 și mai puțin de 40 kg</i>		
Săptămânile 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Săptămânile 3-4	1 mg	0,1 ml
Săptămâna 5 și următoarele	1,5 mg	0,15 ml
<i>Greutatea pacientului este 40 kg sau mai mare</i>		
Săptămânile 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Săptămânile 3-4	1 mg	0,1 ml
Săptămânile 5-6	1,5 mg	0,15 ml
Săptămânile 7-8	2 mg	0,2 ml
Săptămâna 9 și următoarele	2,5 mg	0,25 ml

Pacienți cu boală renală

La pacienții cu deficit de POMC, PCSK1 sau LEPR sau cu BBS și cu boală renală ușoară sau moderată, nu sunt necesare modificări ale dozelor recomandate.

La pacienții cu OHd și cu boală renală ușoară, nu sunt necesare modificări ale dozelor recomandate. Pacienții cu OHd și cu boală renală moderată trebuie să urmeze dozele recomandate pentru pacienții cu boală renală severă.

Pentru pacienții cu boală renală severă sunt recomandate următoarele doze:

Adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste (deficit de POMC, PCSK1 sau LEPR sau OHd) sau cu vârsta de 16 și peste (BBS)		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injectare
Săptămânile 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 3 și următoarele	1 mg	0,1 ml
Doze suplimentare posibile conform recomandărilor medicului	2 mg	0,2 ml
	2,5 mg	0,25 ml

	3 mg	0,3 ml
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani (deficit de POMC, PCSK1 sau LEPR sau OHd) sau cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 16 ani (BBS)		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum pentru injectare
Săptămânile 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Săptămânile 3-4	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 5 și următoarele	1 mg	0,1 ml
Doze suplimentare posibile conform recomandărilor medicului	2 mg	0,2 ml
Copii cu vârsta sub 6 ani		
Săptămâna de tratament	Doza zilnică	Volum penru injectare
<i>Greutatea pacientului este mai mică de 20 kg</i>		
Săptămâna 1 și următoarele	0,25 mg	0,025 ml
<i>Greutatea pacientului este între 20 și mai puțin de 30 kg</i>		
Săptămânile 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Săptămâna 3 și următoarele	0,5 mg	0,05 ml
<i>Greutatea pacientului este între 30 și mai puțin de 40 kg</i>		
Săptămânile 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Săptămânile 3-4	0,5 mg	0,05 ml
Săptămâna 5 și următoarele	1 mg	0,1 ml
<i>Greutatea pacientului este de 40 kg sau mai mare</i>		
Săptămânile 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Săptămânile 3-4	0,5 mg	0,05 ml
Săptămânile 5-6	1 mg	0,1 ml
Săptămânile 7 și următoarele	1,5 mg	0,15 ml

Cum se injectează IMCIVREE

Acest medicament se injectează sub piele, în zona din jurul ombilicului (buricului). Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă vor arăta cum trebuie să faceți acest lucru. După ce vă obișnuiți să vă faceți injecția sau să-i faceți injecția copilului dumneavoastră, veți putea să faceți acest lucru acasă.

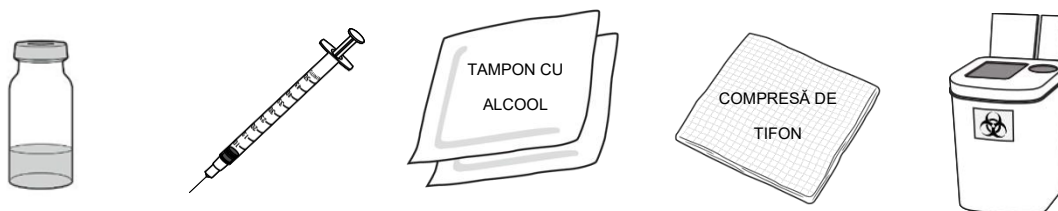
Acest medicament trebuie injectat la începutul zilei. Acest medicament poate fi administrat indiferent de mesele dumneavoastră.

Înainte de injectarea acestui medicament, citiți cu atenție următoarele instrucțiuni.

Pasul 1. Pregătiți-vă pentru injecție

- Luați obiectele de care veți avea nevoie și așezați-le pe o suprafață plană curată.

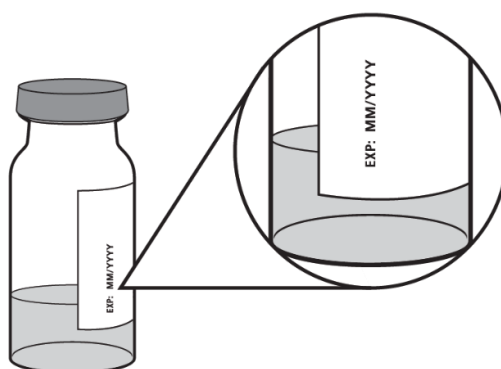
Veți avea nevoie de următoarele obiecte, care sunt furnizate separat:



- Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă caldă.
- Deschideți ambalajul celor 2 tampoane cu alcool și al compresei de tifon.

Pasul 2 Examinați flaconul

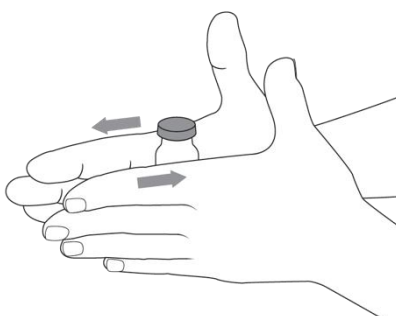
- Verificați data expirării pe eticheta flaconului, indicată după „EXP”: LL/AAAA.



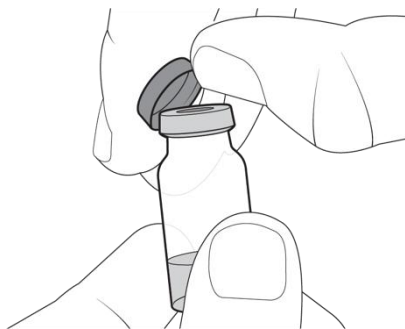
- Lichidul trebuie să fie limpede, până la galben deschis.
- Nu utilizați dacă:
 - data expirării este depășită
 - lichidul este tulbure
 - există particule plutitoare în flacon
 - capacul de plastic de pe un flacon nou este rupt sau lipsește
 - flaconul a fost depozitat la temperaturi mai mari de 30 °C.

Pasul 3. Pregătiți flaconul.

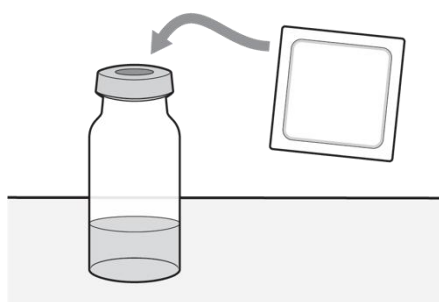
- Înainte de utilizare, lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei. Scoateți flaconul din frigider cu 15 minute înainte de injecție sau rulați ușor flaconul între palme, timp de 60 de secunde.
- Nu folosiți apă caldă, cuptorul cu microunde sau alte dispozitive pentru a încălzi flaconul
- Nu agitați flaconul



- Dacă folosiți un flacon nou, detașați capacul de plastic și aruncați-l la reziduuri menajere.



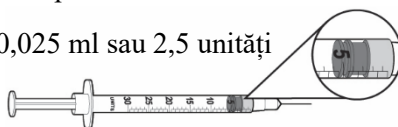
- Curățați partea de sus a dopului gri al flaconului cu un tampon cu alcool. Aruncați tamponul cu alcool folosit la reziduuri menajere.
- Nu scoateți dopul flaconului



Pasul 4. Pregătiți seringă

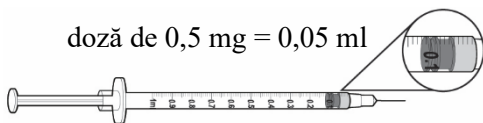
- Pentru dozele de 0,25 mg (0,025 ml sau 2,5 unități), utilizați o seringă de 0,3 ml cu gradații la 0,5 (jumătate) unități și un ac de calibrul 29 până la 31 cu o lungime a acului de 6 până la 13 mm, adecvat pentru injecție sub piele.

doză de 0,25 mg = 0,025 ml sau 2,5 unități

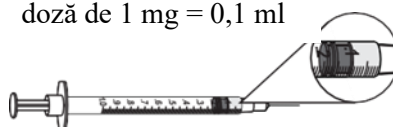


- Pentru dozele de 0,5 mg până la 3 mg (0,05 ml până la 0,3 ml), utilizați o seringă de 1 ml cu gradații de 0,01 ml pentru administrarea dozei și un ac de calibrul 28 până la 29 cu o lungime a acului de 6 până la 13 mm, adecvat pentru injecție sub piele.

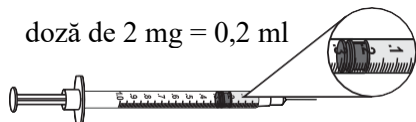
doză de 0,5 mg = 0,05 ml



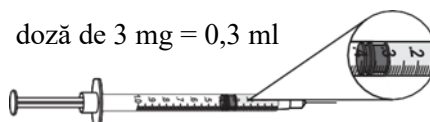
doză de 1 mg = 0,1 ml



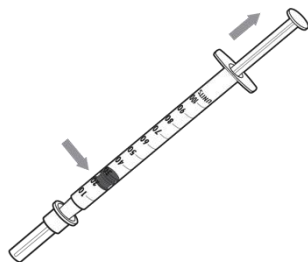
doză de 2 mg = 0,2 ml



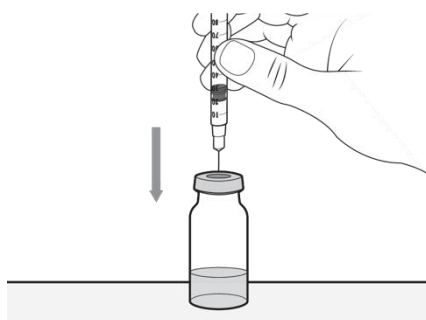
doză de 3 mg = 0,3 ml



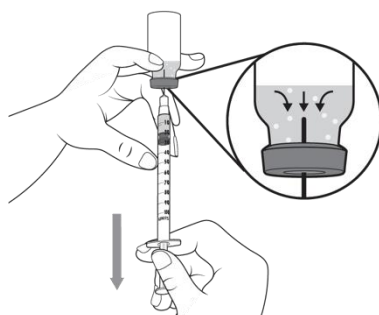
- Lăsați capacul protector al acului la locul lui și trageți de piston pentru a umple seringă cu o cantitate de aer egală cu cantitatea de medicament care va fi utilizat.



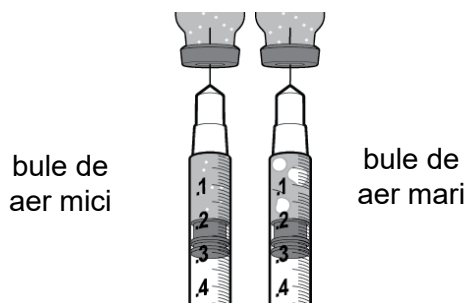
- Luați capacul acului de pe seringă. Trageți capacul drept, în direcția opusă față de corpul dumneavoastră.
- Așezați flaconul în poziție verticală, pe o suprafață plană. Țineți seringă și poziționați-o fix deasupra flaconului. Introduceți acul drept în centrul dopului gri al flaconului.



- Împingeți pistonul pentru a injecta aerul din seringă în flacon.
- Fără a scoate acul, răsturnați cu grijă flaconul cu capul în jos.
- Asigurați-vă că vârful acului este introdus complet în medicamentul lichid și nu în aerul de deasupra lichidului

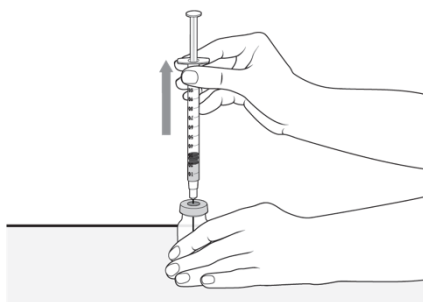


- Trageți ușor pistonul înapoi, pentru a umple seringă cu cantitatea de medicament necesară pentru doza dumneavoastră. Când măsurați doza, asigurați-vă că citiți unitățile începând de la capătul cel mai apropiat de dopul negru din cauciuc.
- Lăsați acul în flacon și verificați dacă în seringă există bule de aer mari.



- Dacă vedeți bule de aer, va trebui să le eliminați din seringă. Pentru a le elimina:

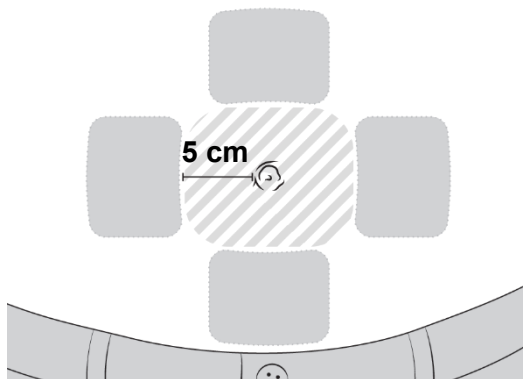
- Bateți ușor cu degetul seringă pe lateral, pentru ca bulele de aer să urce în partea de sus a seringii.
- Goliți seringă înapoi în flacon
- Urmați pașii de mai sus pentru a umple din nou seringă. De data aceasta, trageți pistonul mai încet și asigurați-vă că vârful acului este întotdeauna introdus complet în medicamentul lichid, pentru a reduce riscul de formare a bulelor de aer.
- Imediat ce nu mai sunt bule de aer mari în seringă, așezați flaconul în poziție verticală pe o suprafață solidă.
- Țineți flaconul cu o mână și corpul seringii între vârfurile degetelor celeilalte mâini. Trageți acul drept în sus, afară din flacon.



- Așezați seringă pe o suprafață solidă, asigurându-vă că acul nu atinge suprafața. Nu puneți capacul acului la loc.

Pasul 5. Pregătiți zona de injectare

- Alegeți zona din jurul ombilicului unde doriți să faceți injectia.
 - Schimbați locul de injectare în fiecare zi.
 - Asigurați-vă că locul de injectare este la cel puțin 5 cm distanță de buric.
 - Nu faceți injectia într-un loc înroșit, umflat sau iritat.



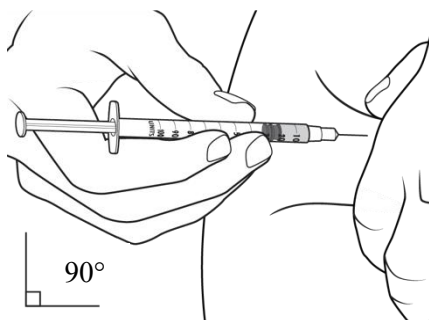
- Curățați locul de injectare cu al doilea tampon de alcool, cu o mișcare circulară.
- Lăsați pielea să se usuce timp de aproximativ 10 secunde.
- Nu atingeți, nu ventilați și nu suflați pe suprafața curățată

Pasul 6. Injectarea IMCIVREE

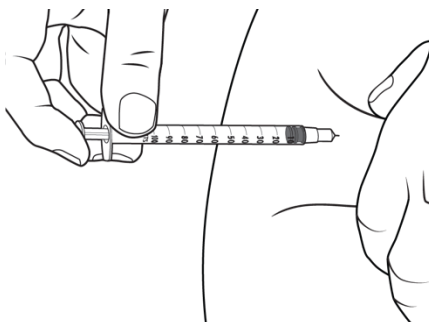
- Luați seringă între degetul mare și degetul arătător al mâinii pe care o folosiți la scris.
- Cu cealaltă mână, prindeți ușor aproximativ 5 cm de piele între degetul mare și degetul arătător. Nu uitați să mențineți pliul de piele până ce terminați injectarea.



- Țineți mijlocul seringii la un unghi de 90 ° față de piele și împingeți acul drept în locul de injectare, având grijă ca acul să intre complet
- Nu țineți și nu împingeți pistonul în timp ce introduceți acul



- Ținând corpul seringii între degetul mare și degetul arătător, folosiți degetul arătător pentru a împinge ușor pistonul pentru injectarea medicamentului.



- După ce injectați acest medicament, numărați până la 5, pentru a vă asigura că medicamentul a ieșit din seringă.
- Dați drumul pliului de piele și trageți acul afară.
- Cu o compresă de tifon, apăsați ușor locul de injectare, apoi aruncați compresa de tifon la gunoiul menajer.
- Aruncați seringă folosită în coșul pentru obiecte ascuțite. Nu aruncați pe calea reziduurilor menajere.
- Dacă mai aveți medicament în flacon, introduceți flaconul înapoi în cutia de carton și păstrați-l fie la frigider, fie într-un loc sigur, la temperaturi sub 30 °C, până ce este timpul pentru următoarea doză.

Dacă utilizați mai mult IMCIVREE decât trebuie

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizați o cantitate mai mare de medicament decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați IMCIVREE

Dacă uitați să injectați medicamentul, omiteți doza și injectați doza următoare la ora obișnuită. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă opriți utilizarea IMCIVREE

Acest medicament este pentru utilizarea pe termen lung. Dacă încetați să utilizați acest medicament, este posibil ca senzația de foame să revină, iar scăderea în greutate se poate opri. Asigurați-vă că respectați dozele din schema de tratament așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau farmacist.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Nev pigmentar (aluniță brună) pe piele
- Dureri de cap
- Senzație de rău (greață)
- Stare de rău (vărsături)
- Zone sau pete închise la culoare pe piele
- Ereții peniene spontane
- Ereții peniene crescute
- Durere, învinețire sau inflamare (roșeață și/sau umflare) la locul de injectare
- Senzație de oboseală

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Un număr excesiv de eozinofile, un tip de globule albe
- Depresie
- Tulburări de somn
- Tulburări de excitare sexuală
- Creștere a dorinței sexuale
- Amețeli
- Diaree
- Dureri de stomac
- Gură uscată
- Indigestie
- Constipație
- Arsuri în capul pieptului
- Balonare
- Analize de sânge care indică niveluri crescute ale enzimelor ficatului
- Uscăciune, roșeață sau mâncărime a pielii
- Erupție pe piele
- Leziuni ale pielii
- Cădere a părului
- Dureri articulare
- Dureri de spate
- Dureri musculare
- Disconfort genital la femei
- Slăbiciune
- Durere

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Nevi pigmentari (alunițe) cu formă neregulată pe piele
- Tulburări de apetit
- Senzație de sete
- Tulburări de somn

- Coșmaruri
- Scădere a dorinței sexuale
- Somnolență
- Migrene
- Pierderea sau modificarea simțului mirosului
- Tulburări ale gustului
- Modificare de culoare a albului ochiului
- Vertij
- Bufeuri
- Căscat
- Secreții nazale
- Tuse
- Balonare la nivelul stomacului
- Disconfort la nivelul stomacului
- Salivație crescută
- Înroșire a pielii
- Linii sau striatii pe piele
- Transpirație excesivă
- Distribuție anormală a țesutului gras
- Erupție pe piele însoțită de mâncărimi
- Piele descuamată
- Modificări de culoare ale părului
- Modificări de culoare ale unghiilor
- Zone de piele mai închise la culoare și mai îngroșate decât de obicei
- Durere la nivelul mușchilor sau al oaselor
- Crampe musculare
- Durere la nivelul brațelor sau al picioarelor
- Analize de sânge care indică niveluri crescute ale enzimelor musculare
- Incapacitatea femeii de a atinge sau menține excitarea sexuală
- Durere, disconfort sau sensibilitate genitală
- Tulburări genitale feminine
- Dureri menstruale
- Sensibilitate la căldură sau la frig (senzație de căldură sau de frig)
- Frisoane

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IMCIVREE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia de carton și pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament trebuie păstrat la frigider, la temperaturi între 2 °C și 8 °C, până la data expirării înscrisă pe cutia de carton și pe flacon. Alternativ, acest medicament poate fi păstrat la temperatura camerei, care nu trebuie să depășească 30 °C, timp de până la 30 de zile sau până la data expirării, oricare dintre acestea survine prima. Păstrați toate flacoanele (chiar și pe cele pe care le-ați deschis) în cutia de carton originală, pentru a fi protejate de lumină. Eliminați flacoanele desigilate după 28 de zile.

Nu congelați acest medicament.

Dacă acest medicament este expus la temperaturi peste 30 °C, nu îl utilizați și eliminați-l în conformitate cu reglementările locale. Nu utilizați acest medicament dacă observați particule materiale plutitoare sau aspect tulbure.

Folosiți întotdeauna o seringă nouă pentru fiecare injecție.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IMCIVREE

- Substanța activă este setmelanotidă. Fiecare flacon multidoză conține 10 mg setmelanotidă în 1 ml de soluție.

Celelalte componente sunt:

- Alcool benzilic (vezi pct. 2 „IMCIVREE conține alcool benzilic”)
- Sare sodică N-(carbonil-metoxipolietilenglicol 2000)-1,2-distearoil-glicerol-3-fosfoetanolamină (mPEG-2000-DSPE)
- Carmeloză sodică (vezi pct. 2 „IMCIVREE conține sodiu”)
- Manitol
- Fenol
- Edetat disodic (vezi pct. 2 „IMCIVREE conține sodiu”)
- Apă pentru preparate injectabile
- Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
- Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Cum arată IMCIVREE și conținutul ambalajului

IMCIVREE este o soluție limpede, incoloră până la ușor colorată.

Acest medicament este furnizat în flacoane din sticlă transparentă, cu dop și capac, ce conțin 1 ml de soluție injectabilă.

IMCIVREE este disponibil în ambalaje care conțin 1 sau 10 flacoane multidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29

1043NX Amsterdam

Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>