

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

IMCIVREE 10 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg setmelanotidu v 1 ml injekčného roztoku.

Pomocná látka so známym účinkom

1 ml roztoku obsahuje 10 mg benzylalkoholu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až mierne sfarbený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek IMCIVREE je indikovaný na liečbu obezity a reguláciu pocitu hladu u dospelých a detí vo veku 4 rokov a starších so získanou hypotalamickou obezitou (*acquired hypothalamic obesity*, aHO) v dôsledku poranenia alebo poškodenia hypotalamu.

Liek IMCIVREE je indikovaný na liečbu obezity a reguláciu pocitu hladu súvisiace s geneticky potvrdeným Bardetovým-Biedlovým syndrómom (BBS) u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších.

Liek IMCIVREE je indikovaný na liečbu obezity a reguláciu pocitu hladu súvisiace s geneticky potvrdeným deficitom bialelického proopiomelanokortínu (POMC) vedúcim k strate funkcie vrátane PCSK1 alebo s bialelickým deficitom leptínového receptora (LEPR) u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek IMCIVREE má predpisovať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a manažmentom zriedkavých foriem obezity s genetickým alebo hypotalamickým pôvodom a ktorý má na liečbu aj dohliadať.

Dávkovanie

Získaná hypotalamická obezita

Dospelí a deti vo veku 6 rokov a staršie

Postupujte podľa titrácie dávky uvedenej v tabuľke 1. Titrácia dávky sa môže vykonávať aj smerom nahor, aj smerom nadol, na základe individuálnej znášanlivosti (pozri časť 4.4) a klinickej odpovede. V prípade potreby sa dávka môže znížiť na 0,25 mg.

Tabuľka 1 Titrácia dávky u dospelých a detí vo veku 6 rokov a starších

Týždeň	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždeň 1	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 2 (ak nie je dobre tolerovaná dávka 0,5 mg)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 (ak nie je dobre tolerovaná dávka 1 mg)	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Týždeň 4 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2 mg je dobre tolerovaná)	3 mg jedenkrát denne	0,3 ml jedenkrát denne

Deti vo veku od 4 do menej ako 6 rokov

Postupujte podľa titrácie dávky uvedenej v tabuľke 2 v závislosti od hmotnosti pacienta. Titrácia dávky sa má vykonávať aj smerom nahor, aj smerom nadol, na základe individuálnej znášanlivosti (pozri časť 4.4) a klinickej odpovede. V prípade potreby sa dávka môže znížiť na 0,25 mg.

Tabuľka 2 Titrácia dávky u detí vo veku od 4 do menej ako 6 rokov

Hmotnosť pacienta/týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
> 20 kg		
Týždeň 1	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 2 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg je dobre tolerovaná)	1,5 mg jedenkrát denne	0,15 ml jedenkrát denne
20 – < 25 kg		
Týždeň 1	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 2 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg je dobre tolerovaná)	1,5 mg jedenkrát denne	0,15 ml jedenkrát denne
Týždeň 4 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1,5 mg je dobre tolerovaná)	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
25 – < 30 kg		
Týždeň 1	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 2 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg je dobre tolerovaná)	1,5 mg jedenkrát denne	0,15 ml jedenkrát denne
Týždeň 4 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1,5 mg je dobre tolerovaná)	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Týždeň 5 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2 mg je dobre tolerovaná)	2,5 mg jedenkrát denne	0,25 ml jedenkrát denne
≥ 30 kg		
Týždeň 1	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 2 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg je dobre tolerovaná)	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Týždeň 4 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2 mg je dobre tolerovaná)	3 mg jedenkrát denne	0,3 ml jedenkrát denne

Deficit POMC vrátane PCSK1 a deficit LEPR

Dospelí a deti vo veku 12 a viac rokov

Pre dospelých a deti vo veku 12 a viac rokov je počiatočná dávka 1 mg jedenkrát denne počas 2 týždňov. Ak je po 2 týždňoch setmelanotid dobre tolerovaný (pozri časť 4.4), dávka sa môže zvýšiť na 2 mg podávanú jedenkrát denne (tabuľka 3). Ak zvýšenie dávky nie je tolerované, pacientom sa môže naďalej podávať dávka 1 mg jedenkrát denne.

Ak sa u dospelých pacientov vyžaduje ďalšie zníženie telesnej hmotnosti, dávka sa môže zvýšiť na 2,5 mg jedenkrát denne. Ak je dávka 2,5 mg podávaná jedenkrát denne dobre tolerovaná, môže sa zvýšiť na 3 mg jedenkrát denne (tabuľka 3).

Ak u pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov zostane pri dávke 2 mg jedenkrát denne hmotnosť nad 90. percentilom a vyžaduje sa ďalšie zníženie telesnej hmotnosti, dávka sa môže zvýšiť na 2,5 mg s maximálnou dávkou 3 mg jedenkrát denne (tabuľka 3).

Tabuľka 3 Titrácia dávky u dospelých a detí vo veku 12 a viac rokov

Týždeň	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1 – 2	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 a ďalej	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná	2,5 mg jedenkrát denne	0,25 ml jedenkrát denne
Ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná	3 mg jedenkrát denne	0,3 ml jedenkrát denne

Deti vo veku od 6 do menej ako 12 rokov

Pre pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov je počiatočná dávka 0,5 mg jedenkrát denne počas 2 týždňov. Ak je dávka po 2 týždňoch tolerovaná, môže sa zvýšiť na 1 mg jedenkrát denne. Ak zvýšenie dávky nie je tolerované, pediatrickým pacientom sa môže naďalej podávať dávka 0,5 mg jedenkrát denne. Ak je dávka 1 mg po 2 týždňoch tolerovaná, môže sa zvýšiť na 2 mg jedenkrát denne. Ak hmotnosť zostáva nad 90. percentilom pri dávke 2 mg jedenkrát denne a vyžaduje sa ďalšie zníženie telesnej hmotnosti, dávka sa môže zvýšiť na 2,5 mg jedenkrát denne (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Titrácia dávky pre deti vo veku od 6 do menej ako 12 rokov

Týždeň	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1 – 2	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždne 3 – 4	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 5 a ďalej	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná	2,5 mg jedenkrát denne	0,25 ml jedenkrát denne

Deti vo veku od 2 do menej ako 6 rokov

U pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov sa má postupovať podľa titrácie dávky uvedenej v tabuľke 5.

U pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov je počiatočná dávka 0,5 mg jedenkrát denne počas 2 týždňov. Ak nie je počiatočná dávka 0,5 mg tolerovaná, dávku je potrebné znížiť na 0,25 mg (0,025 ml) jedenkrát denne. Ak je dávka 0,25 mg jedenkrát denne tolerovaná, je potrebné pokračovať v titracii dávky.

Tabuľka 5 Titrácia dávky pre deti vo veku od 2 do menej ako 6 rokov

Hmotnosť pacienta/týždeň liečby	Denná dávka	Objem, ktorý sa má podať
< 20 kg		
Týždeň 1 a ďalej	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
20 – < 30 kg		
Týždne 1 – 2	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
30 – < 40 kg		
Týždne 1 – 2	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždne 3 – 4 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 5 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1,5 mg jedenkrát denne	0,15 ml jedenkrát denne
≥ 40 kg		
Týždne 1 – 2	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždne 3 – 4 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždne 5 – 6 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1,5 mg jedenkrát denne	0,15 ml jedenkrát denne
Týždne 7 – 8 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Týždeň 9 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	2,5 mg jedenkrát denne	0,25 ml jedenkrát denne

Zníženie telesnej hmotnosti a regulácia pocitu hladu súvisiace so setmelanotidom môžu pretrvávajúť, pokiaľ liečba pokračuje bez prerušenia. Ak sa liečba preruší alebo sa nedodrží režim dávkovania, príznaky obezity a/alebo hladu spôsobené deficitom POMC a LEPR sa vrátia.

Bardetov-Biedlov syndróm

Dospelí a deti vo veku 16 a viac rokov

U dospelých a detí vo veku 16 a viac rokov je potrebné dodržať titráciu dávky uvedenú v tabuľke 6.

Tabuľka 6 Titrácia dávky u dospelých a detí vo veku 16 a viac rokov

Týždeň	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1 – 2	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 a ďalej (ak je dávka 2 mg jedenkrát denne dobre tolerovaná)	3 mg jedenkrát denne	0,3 ml jedenkrát denne

Ak počiatočná dávka 2 mg nie je tolerovaná, dávku je potrebné znížiť na 1 mg (0,1 ml) jedenkrát denne. Ak je dávka 1 mg jedenkrát denne tolerovaná, je potrebné pokračovať v titracii dávky.

Ak ďalšia dávka po počiatočnej dávke nie je tolerovaná, je potrebné ju znížiť ju na predchádzajúcu dávkovú úroveň. Ak je znížená dávka tolerovaná, je potrebné pokračovať v titracii dávky.

Deti vo veku od 6 do menej ako 16 rokov

U pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 16 rokov je potrebné dodržať titráciu dávky uvedenú v tabuľke 7.

Tabuľka 7 Titrácia dávky pre deti vo veku od 6 do menej ako 16 rokov

Týždeň	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždeň 1	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 2 (ak je dávka 1 mg jedenkrát denne dobre tolerovaná)	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 a ďalej (ak je dávka 2 mg jedenkrát denne dobre tolerovaná)	3 mg jedenkrát denne	0,3 ml jedenkrát denne

Ak počiatočná dávka 1 mg nie je tolerovaná, je potrebné ju znížiť na 0,5 mg (0,05 ml) jedenkrát denne. Ak dávka 0,5 mg jedenkrát denne je tolerovaná, je potrebné ju zvýšiť na 1 mg jedenkrát denne a je potrebné pokračovať v titracii dávky.

Ak ďalšia dávka po počiatočnej dávke nie je tolerovaná, je potrebné ju znížiť na predchádzajúcu dávkovú úroveň. Ak je znížená dávka tolerovaná, je potrebné pokračovať v titracii dávky.

Deti vo veku od 2 do menej ako 6 rokov

U pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov sa má postupovať podľa titrácie dávky uvedenej v tabuľke 8.

U pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov je počiatočná dávka 0,5 mg jedenkrát denne počas 2 týždňov. Ak nie je počiatočná dávka 0,5 mg tolerovaná, je potrebné ju znížiť na 0,25 mg (0,025 ml) jedenkrát denne. Ak je dávka 0,25 mg jedenkrát denne tolerovaná, je potrebné pokračovať v titracii dávky.

Tabuľka 8 Titrácia dávky pre deti vo veku od 2 do menej ako 6 rokov

Hmotnosť pacienta/týždeň liečby	Denná dávka	Objem, ktorý sa má podať
< 20 kg		
Týždeň 1 a ďalej	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
20 – < 30 kg		
Týždne 1 – 2	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
30 – < 40 kg		
Týždne 1 – 2	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždne 3 – 4 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 5 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1,5 mg jedenkrát denne	0,15 ml jedenkrát denne
≥ 40 kg		
Týždne 1 – 2	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždne 3 – 4 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždne 5 – 6 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1,5 mg jedenkrát denne	0,15 ml jedenkrát denne
Týždne 7 – 8 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1,5 mg jedenkrát denne je	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne

Hmotnosť pacienta/týždeň liečby	Denná dávka	Objem, ktorý sa má podať
dobře tolerovaná)		
Týždeň 9 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	2,5 mg jedenkrát denne	0,25 ml jedenkrát denne

Zníženie telesnej hmotnosti a regulácia pocitu hladu súvisiace so setmelanotidom je možné udržiavať, pokiaľ liečba pokračuje bez prerušenia. Ak sa liečba preruší alebo sa nedodrží režim dávkovania, príznaky obezity a/alebo hladu pri BBS sa vrátia.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, v režime jedenkrát denne sa má pokračovať v predpísanej dávke s ďalšou plánovanou dávkou.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Pre pacientov s deficitom POMC, PCSK1 či LEPR alebo s BBS a miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2) nie sú potrebné žiadne úpravy dávky.

Pre pacientov s aHO a miernou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2) nie sú potrebné žiadne úpravy dávky. Pacienti s aHO a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2) sa majú riadiť titráciou dávky pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Dospelí a deti vo veku 12 a viac rokov (deficit POMC vrátane PCSK1, deficit LEPR alebo aHO) alebo vo veku 16 a viac rokov (BBS) so závažnou poruchou funkcie obličiek

Je potrebné dodržať titráciu dávky uvedenú v tabuľke 9. Titrácia dávky sa môže vykonávať aj smerom nahor, aj smerom nadol, na základe individuálnej znášanlivosti (pozri časť 4.4) a klinickej odpovede. V prípade potreby sa dávka môže znížiť na 0,25 mg.

Tabuľka 9 Titrácia dávky u dospelých a detí vo veku 12 a viac rokov (deficit POMC vrátane PCSK1, deficit LEPR alebo aHO) alebo vo veku 16 a viac rokov (BBS) so závažnou poruchou funkcie obličiek

Týždeň	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1 – 2	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 a ďalej (ak je dávka 0,5 mg jedenkrát denne dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne
Ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná	2,5 mg jedenkrát denne	0,25 ml jedenkrát denne
Ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 2,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná	3 mg jedenkrát denne	0,3 ml jedenkrát denne

Deti vo veku od 6 do 12 rokov (deficit POMC vrátane PCSK1, deficit LEPR alebo aHO) alebo vo veku od 6 do 16 rokov (BBS) so závažnou poruchou funkcie obličiek

Je potrebné dodržať titráciu dávky uvedenú v tabuľke 10. Titrácia dávky sa môže vykonávať aj smerom nahor, aj smerom nadol, na základe individuálnej znášanlivosti (pozri časť 4.4) a klinickej odpovede. Ak počiatočná dávka 0,25 mg nie je tolerovaná, liečba sa má prerušiť.

Tabuľka 10 Titrácia dávky u detí vo veku od 6 do menej ako 12 rokov (deficit POMC vrátane PCSK1, deficit LEPR alebo aHO) alebo vo veku od 6 do menej ako 16 rokov (BBS) so závažnou poruchou funkcie obličiek

Týždeň	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1 – 2	0,25 mg jedenkrát denne	0,025 ml jedenkrát denne
Týždne 3 – 4 (ak je dávka 0,25 mg jedenkrát denne dobre tolerovaná)	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 5 a ďalej (ak je dávka 0,5 mg jedenkrát denne dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná	2 mg jedenkrát denne	0,2 ml jedenkrát denne

Deti vo veku menej ako 6 rokov so závažnou poruchou funkcie obličiek

Setmelanotid sa u pacientov vo veku menej ako 6 rokov so závažnou poruchou funkcie obličiek neštudoval. Titrácia dávky sa môže realizovať aj smerom nahor, aj smerom nadol, na základe individuálnej znášanlivosti (pozri časť 4.4) a klinickej odpovede (tabuľka 11) a pacientov je potrebné dôsledne sledovať. Ak počiatočná dávka 0,25 mg nie je tolerovaná, liečba sa má prerušiť.

Tabuľka 11 Titrácia dávky u detí vo veku menej ako 6 rokov so závažnou poruchou funkcie obličiek

Hmotnosť pacienta/týždeň liečby	Denná dávka	Objem, ktorý sa má podať
< 20 kg		
Týždeň 1 a ďalej	0,25 mg jedenkrát denne	0,025 ml jedenkrát denne
20 – < 30 kg		
Týždne 1 – 2	0,25 mg jedenkrát denne	0,025 ml jedenkrát denne
Týždeň 3 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,25 mg je dobre tolerovaná)	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
30 – < 40 kg		
Týždne 1 – 2	0,25 mg jedenkrát denne	0,025 ml jedenkrát denne
Týždne 3 – 4 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,25 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždeň 5 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
≥ 40 kg		
Týždne 1 – 2	0,25 mg jedenkrát denne	0,025 ml jedenkrát denne
Týždne 3 – 4 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,25 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	0,5 mg jedenkrát denne	0,05 ml jedenkrát denne
Týždne 5 – 6 (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 0,5 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1 mg jedenkrát denne	0,1 ml jedenkrát denne
Týždeň 7 a ďalej (ak je klinická odpoveď nedostatočná a dávka 1 mg jedenkrát denne je dobre tolerovaná)	1,5 mg jedenkrát denne	0,15 ml jedenkrát denne

Setmelanotid sa neskúmal u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu. Setmelanotid sa nemá podávať pacientom s ochorením obličiek v konečnom štádiu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Setmelanotid sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. Setmelanotid sa nemá podávať pacientom s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia (menej ako 2 roky)

Bezpečnosť a účinnosť setmelanotidu u detí mladších ako 2 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

Hoci sa nepozorovali zjavné rozdiely súvisiace s vekom, údaje získané od pacientov vo veku 65 rokov a starších nie sú dostatočné na určenie, či odpovedajú inak ako mladší pacienti. K dispozícii nie sú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že pri liečbe populácie starších pacientov sú potrebné nejaké zvláštne opatrenia (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Subkutánne použitie.

Setmelanotid sa má podávať injekčne jedenkrát denne na začiatku dňa (aby sa čo najviac znížil pocit hladu v čase bdelosti) bez ohľadu na načasovanie jedál.

Setmelanotid sa má podávať subkutánnou injekciou do brucha, pričom miesto podania injekcie v oblasti brucha sa má každý deň meniť.

Pred začatím liečby majú zdravotnícki pracovníci poskytnúť pacientom školenie o správnej technike podania injekcie s cieľom znížiť riziko chýb pri podávaní, ako je poranenie injekčnou ihlou alebo podanie neúplnej dávky. Úplné pokyny na podanie injekcie spolu s ilustráciami nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Setmelanotid sa má podávať pomocou injekčných striekačiek a ihlých, ktorých objemy a kalibre sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12 Injekčné striekačky a kalibre ihlých na podanie, podľa dávky setmelanotidu

Dávka setmelanotidu	Injekčná striekačka	Kaliber a dĺžka ihly
Pre dávky: 0,25 mg (0,025 ml alebo 2,5 jednotiek) jedenkrát denne	0,3 ml injekčná striekačka s 0,5 (pol) jednotkovými prírastkami	Kaliber 29 až 31 6 až 13 mm ihla
Pre dávky: 0,5 mg až 3 mg (0,05 ml až 0,3 ml) jedenkrát denne	1 ml injekčná striekačka s 0,01 ml prírastkami dávky	Kaliber 28 až 29 6 až 13 mm ihla

Pokyny na manipuláciu s liekom IMCIVREE nájdete v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie kože

Setmelanotid môže z dôvodu svojho farmakologického účinku viesť k celkovému zvýšeniu pigmentácie kože a stmavnutiu už existujúcich névusov (pozri časti 4.8 a 5.1). Pred liečbou a počas liečby setmelanotidom sa má jedenkrát ročne vykonať vyšetrenie kože na celom tele s cieľom sledovať už existujúce a nové kožné pigmentové lézie.

Sledovanie srdcovej frekvencie a krvného tlaku

Kontrola srdcovej frekvencie a krvného tlaku pacientov liečených setmelanotidom má byť súčasťou štandardnej klinickej praxe pri každej návšteve lekára (najmenej každých 6 mesiacov).

Predĺžená erekcia penisu

V klinických štúdiách so setmelanotidom boli hlásené spontánne erekcie penisu (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých erekcia penisu trvá dlhšie než 4 hodiny, majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali urgentnú lekársku pomoc s cieľom začať prípadnú liečbu priapizmu.

Depresia

V klinických štúdiách bola u pacientov liečených setmelanotidom hlásená depresia (pozri časť 4.8).

Pacienti s depesiou sa majú počas liečby skontrolovať pri každej návšteve lekára. Ak sa u pacientov objavujú samovražedné myšlienky alebo správanie, má sa zvážiť ukončenie podávania.

Pacienti s aHO a centrálnym diabetes insipidus

Pacienti s aHO môžu mať súvisiace poruchy, ako sú centrálny diabetes insipidus (DI)/deficit arginín vazopresínu (AVP), ktoré ovplyvňujú reguláciu tekutín a zvyšujú riziko hypernatriémie a straty objemu. U pacientov s aHO a súbežným DI/AVP sa majú dôkladne sledovať hladiny sodíka v sére, rovnováha tekutín a stav hydratácie, najmä pri zmenách telesnej hmotnosti či zmenách príjmu potravy a tekutín, ku ktorým môže dôjsť v reakcii na liečbu setmelanotidom. Pacienti sa majú počas období so zníženým preorálnym príjmom, interkurentného ochorenia alebo zintenzívneného obmedzovania kalórií častejšie sledovať. Podľa potreby sa majú upraviť dávky súbežných terapií.

Pacienti s aHO a nedostatočnou funkciou nadobličiek

Pacienti s aHO môžu mať základnú dysfunkciu hypotalamu a hypofýzy zahŕňajúcu sekundárnu nedostatočnú funkciu nadobličiek spôsobenú chybnou sekréciou adrenokortikotropného hormónu.

U pacientov, ktorí mali v minulosti ochorenie hypotalamu alebo hypofýzy, sa má pred začiatkom liečby setmelanotidom vyhodnotiť funkcia nadobličiek. Pacienti so známou nedostatočnou funkciou nadobličiek sa majú pred začiatkom liečby setmelanotidom adekvátne liečiť glukokortikoidovou substitučnou liečbou. U pacientov je potrebné monitorovať klinické prejavy neadekvátnej funkcie nadobličiek zahŕňajúce únavu, hypotenziu, hypoglykémiu, nevoľnosť a narušenie elektrolytov.

U pacientov dostávajúcich setmelanotid sa majú sledovať súbežné lieky, na ktoré môžu mať vplyv zmeny telesnej hmotnosti, metabolickej rýchlosti, hladín kortizolu či zmeny v stave výživy. Dávky takýchto liekov sa majú upraviť podľa klinickej indikácie.

Pediatrická populácia

Predpisujúci lekár má pravidelne posúdiť odpoveď na liečbu setmelanotidom. U detí vo vývoji sa má zhodnotiť vplyv zníženia hmotnosti na rast a dospievanie. Predpisujúci lekár má monitorovať rast (výšku a hmotnosť) pomocou rastových kriviek zodpovedajúcich veku a pohlaviu.

Pomocné látky so známym účinkom

Benzylalkohol

Tento liek v každom ml obsahuje 10 mg benzylalkoholu. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Existuje zvýšené riziko v dôsledku akumulácie benzylalkoholu u malých detí (vo veku menej ako 3 roky). Pacienti vo veku 2 roky sa majú počas liečby sledovať na akékoľvek známky metabolickej acidózy (tachykardia, zrýchlené dýchanie, zmätenosť).

Pacientky, ktoré sú tehotné alebo dojčia, sa majú upozorniť na potenciálne riziko benzylalkoholu ako pomocnej látky, ktorý sa môže časom v tele hromadiť a spôsobiť metabolickú acidózu.

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa má tento liek používať opatrne vzhľadom na potenciálne riziko benzylalkoholu ako pomocnej látky, ktorý sa môže časom v tele hromadiť a spôsobiť metabolickú acidózu (pozri aj časť 4.2).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že setmelanotid má nízky potenciál vstupovať do farmakokinetických interakcií spojených s transportérmi cytochrómu P450 (CYP) a väzbou na plazmatický proteín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití setmelanotidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepokazujú na priame škodlivé účinky, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu. Podávanie setmelanotidu gravidným králikom však viedlo k zníženému príjmu potravy u králičích matiek, čo malo vplyv na embryo-fetálny vývoj (pozri časť 5.3).

V rámci preventívnych opatrení sa odporúča, aby sa liek IMCIVREE nepoužíval počas gravidity alebo v období, keď sa žena snaží otehotnieť, keďže zníženie hmotnosti počas gravidity môže viesť k poškodeniu plodu.

Ak pacientka, ktorá užíva setmelanotid, dosiahne stabilnú hmotnosť a otehotnie, pokračovanie v liečbe setmelanotidom sa má zväziť, keďže v neklinických údajoch neexistuje dôkaz teratogenity. Ak pacientka, ktorá užíva setmelanotid a u ktorej stále dochádza k znižovaniu hmotnosti, otehotnie, podávanie setmelanotidu sa má buď ukončiť, alebo sa má dávka znížiť a zároveň sa má sledovať odporúčané zvýšenie hmotnosti počas tehotenstva. U pacientiek užívajúcich setmelanotid má ošetrojúci lekár hmotnosť počas tehotenstva dôkladne sledovať.

Pacientky, ktoré sú tehotné, treba upozorniť na potenciálne riziko benzylalkoholu ako pomocnej látky (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa setmelanotid vylučuje do ľudského materského mlieka. V neklinickej štúdii sa preukázalo, že setmelanotid sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov. V plazme laktovaných mláďat neboli zistené merateľné koncentrácie setmelanotidu (pozri časť 5.3).

Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie o tom, či sa má ukončiť dojčenie alebo sa má ukončiť/prerušiť liečba liekom IMCIVREE, sa má prijať po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Pacientky, ktoré dojčia, treba upozorniť na potenciálne riziko benzylalkoholu ako pomocnej látky (pozri časť 4.4).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku setmelanotidu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepoukazovali na škodlivé účinky, pokiaľ ide o fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IMCIVREE nemá žiadny alebo iba malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, z dôvodu somnolencie.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú poruchy hyperpigmentácie (66 %), reakcie v mieste podania injekcie (45 %), nauzea (36 %) a bolesť hlavy (19 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie získané z klinických skúšaní a sledovania po uvedení na trh sú uvedené ďalej podľa triedy orgánových systémov na základe databázy MedDRA a frekvencie, pričom frekvencie sú uvedené nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 13 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia		
	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Nezhubné a zhubné novotvary vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Melanocytický névus	-	Dysplastický névus
Poruchy krvi a lymfatického systému	-	Eozinofília	-
Poruchy metabolizmu a výživy	-	-	Porucha chuti do jedla, smäd
Psychické poruchy	-	Depresia, nespavosť, narušenie sexuálneho vzrušenia, zvýšené libido	Porucha spánku, nočná mora, znížené libido
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat	Somnolencia, migréna, parosmia, dysgeúzia,
Poruchy oka	-	-	Zmena sfarbenia skléra
Poruchy ucha a labyrintu	-	-	Vertigo
Poruchy ciev	-	-	Návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	-	-	Zívanie, rinorea, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho	Nevolaľnosť, Vracanie	Hnačka, bolesť brucha,	Abdominálna distenzia, abdominálny diskomfort,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia		
	Veľmi časté	Časté	Menej časté
traktu		sucho v ústach, dyspepsia, zápcha, gastroezofágová refluxná choroba, flatulencia	hypersekrécia slín
Poruchy pečene a žlčových ciest	-	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina pečeneých enzýmov, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hyperpigmentačné poruchy ^a	Pruritus, vyrážka, suchá koža, kožná lézia, alopecia	Erytém, kožné strie, hyperhidróza, získaná lipodystrofia, urtikária, exfoliácia kože, zmena farby vlasov, zmena farby nechtov, <i>acanthosis nigricans</i>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	-	Artralgia, bolesť chrbta, myalgia	Muskuloskeletálna bolesť, svalové kŕče, bolesť v končatine, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Spontánna erekcia penisu ^b , zvýšená erekcia ^b	Vulvovaginálny diskomfort ^c	Porucha sexuálneho vzrušenia u žien ^c , genitálna bolesť, genitálny diskomfort, genitálna porucha u žien ^c , genitálna hyperestézia, dysmenorea ^c
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie ^a , únava	Asténia, bolesť	Teplotná intolerancia, zimnica

^a Skupinový termín (pre kompletný zoznam zahrnutých termínov pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“).

^b Len u mužov.

^c Len u žien.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

Reakcie v mieste podania injekcie sa objavili u 45 % pacientov liečených setmelanotidom. Najčastejšie reakcie v mieste podania injekcie zahŕňali erytém v mieste podania injekcie (26 %), pruritus v mieste podania injekcie (20 %), indurácia v mieste podania injekcie (15 %) a bolesť v mieste podania injekcie (15 %). Tieto reakcie boli obvykle mierne, krátkodobé, bez progresie a nevedli ani k ukončeniu liečby. Reakcie v mieste podania injekcie zahŕňajú udalosti, ktoré súvisia s miestom podania injekcie: erytém, pruritus, edém, bolesť, indurácia, podliatiny, opuch, hemorágia,

precitlivosť, hematóm, uzlíky, zmena sfarbenia, podráždenie, teplo, hypertrofia, nahromadenie a urtikária.

Hyperpigmentačné poruchy

U 66 % pacientov liečených setmelanotidom bolo pozorované stmavnutie kože. Vo všeobecnosti sa objavilo do 2 až 3 týždňov od začatia liečby, počas trvania liečby pokračovalo a po ukončení liečby vymizlo. Toto stmavnutie kože je mechanické a je výsledkom stimulácie receptora melanokortínu 1 (MC1). Poruchy hyperpigmentácie zahŕňajú hyperpigmentáciu kože, zmenu sfarbenia kože, efelidy, lentigo, škvrnu, melanodermu, poruchu pigmentácie, solárne lentigo, škvrny farby bielej kávy, pigmentáciu nechtov, pigmentáciu pier, pigmentáciu jazyka, hyperpigmentáciu ďasien, zmenu farby ďasien a pigmentáciu úst.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Nauzea a vracanie boli hlásené u 36 %, resp. 17 % pacientov liečených setmelanotidom. Nauzea a vracanie sa vo všeobecnosti objavili na začiatku liečby (počas prvého mesiaca), bola mierna a nevedla k prerušeniu liečby. Tieto účinky boli prechodné a neovplyvnili dodržiavanie užívania odporúčanej dennej injekčnej dávky.

Erekcie penisu

Spontánna erekcia penisu bola hlásená u 14 % a zvýšená erekcia u 13 % pacientov mužského pohlavia liečených setmelanotidom. Žiadny z týchto pacientov nehlásil predĺžené erekcie (dlhšie ako 4 hodiny) vyžadujúce naliehavé lekárske vyšetrenie (pozri časť 4.4). Tento účinok môže byť spôsobený nervovou stimuláciou receptora melanokortínu 4 (MC4).

Pediatrická populácia

Celkovo 291 pediatrických pacientov (n = 15 vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, n = 98 vo veku od 6 do menej ako 12 rokov, n = 178 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov) bolo vystavených setmelanotidu. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií boli podobné u dospelých a pediatrickej populácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania setmelanotidom môžu zahŕňať nauzeu a erekciu penisu. V prípade predávkovania sa má začať vhodná podporná liečba podľa klinických príznakov a príznakov pacienta. V prípade predávkovania sa má pravidelne sledovať krvný tlak a srdcová frekvencia počas 48 hodín alebo tak dlho, ako je to klinicky relevantné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti obezites výnimkou dietetik, centrálné pôsobiace liečivá na obezitu, ATC kód: A08AA12

Mechanizmus účinku

Setmelanotid je selektívny agonista receptora MC4. Receptory MC4 v mozgu sú zapojené do regulácie pocitu hladu, nasýtenia a výdaja energie. Pri ochoreniach dráhy receptora MC4 spojených s nedostatočnou aktiváciou receptora MC4 sa predpokladá, že setmelanotid obnovuje aktivitu dráhy

receptora MC4 na zmiernenie pocitu hladu a podporu zníženia telesnej hmotnosti prostredníctvom zníženého príjmu kalórií a zvýšeného výdaja energie.

Farmakodynamické účinky

Pigmentácia kože

Setmelanotid je selektívny agonista receptora MC4 s nižšou aktivitou v prípade receptora MC1. Receptor MC1 je exprimovaný na melanocytoch a aktivácia tohto receptora vedie k hromadeniu melanínu a k zvýšenej pigmentácii kože nezávisle od ultrafialového svetla (pozri časti 4.4 a 4.8).

Imunogenicitá

Protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) sa detegovali vo frekvencii menej časté. Okrem toho sa zistili protilátky proti alfa-melanocyty stimulujúcemu hormónu (alfa-MSH) vo frekvencii časté. U pacientov s deficitom BBS, POMC, PCSK1 alebo LEPR sú údaje obmedzené. Nepozorovali sa žiadne dôkazy o vplyve týchto protilátok na farmakokinetiku, účinnosť ani bezpečnosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Získaná hypotalamická obezita

Štúdia 1 (RM-493-040)

Bezpečnosť a účinnosť setmelanotidu sa vyhodnocovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii (do 70 týždňov) u pacientov vo veku 4 rokov a starších s diagnózou aHO v dôsledku poranenia alebo poškodenia hypotalamu (index telesnej hmotnosti [*body mass index*, BMI] ≥ 30 kg/m² u dospelých; ≥ 95 . percentil u pediatrických pacientov).

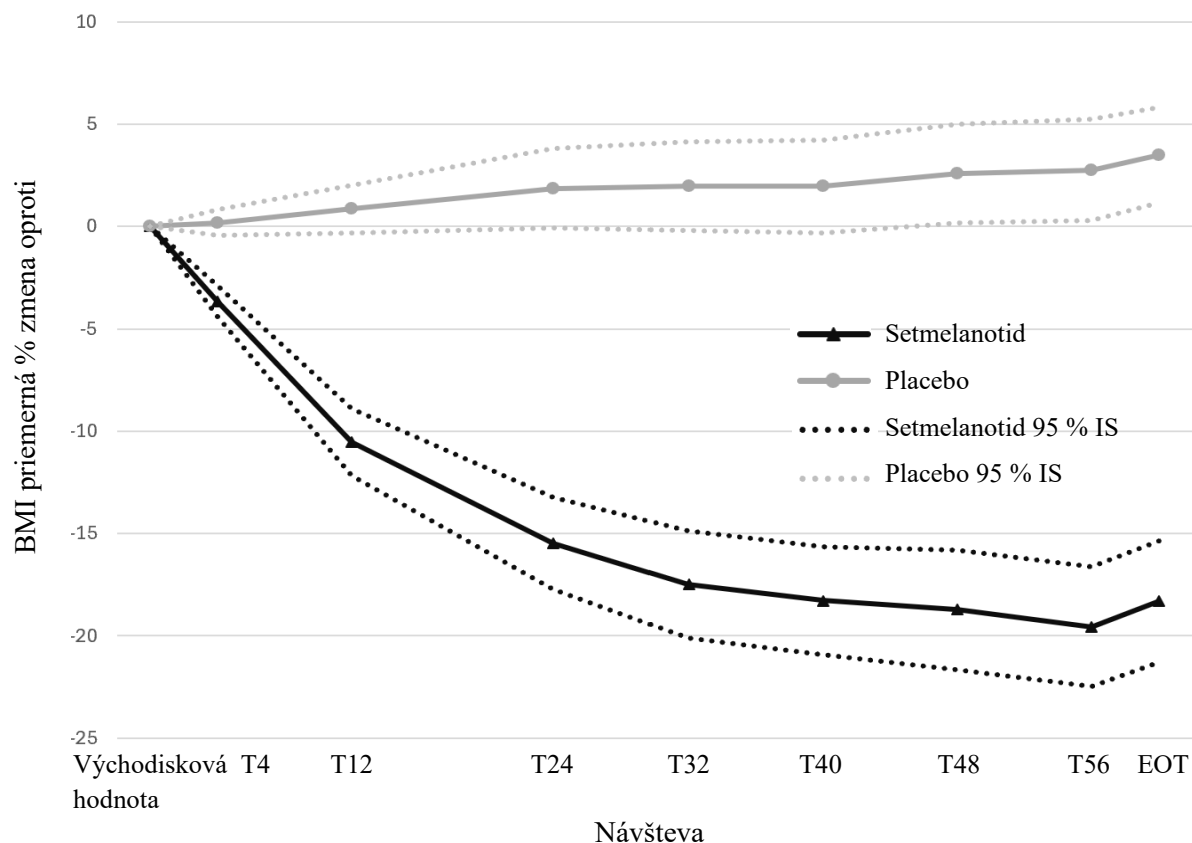
Analýzy účinnosti sa uskutočňovali u 120 pivotných pacientov s aHO. Po 52 týždňoch bol hlásený štatisticky významný a klinicky významný pokles v hodnotách BMI a BMI z-skóre oproti východiskovej hodnote pre setmelanotid oproti placebo (tabuľka 14 a obrázok 1).

Tabuľka 14 Zníženie BMI oproti východiskovej hodnote po 52 týždňoch (pivotná kohorta, mITT analyzačný súbor)

Parameter	Štatistické údaje	Setmelanotid N = 81	Placebo N = 39
Priemerná percentuálna zmena BMI			
Východisková hodnota	Priemer (SD)	35,73 (9,17)	36,78 (9,33)
Percentuálna zmena (%)	Priemer (SD)	-16,46 (14,03)	3,29 (6,82)
	95 % IS	(-19,56; -13,37)	(1,11; 5,47)
	ANCOVA LSM (SE)	-16,51 (1,401)	3,32 (1,984)
	95 % IS pre LSM	(-19,26; -13,76)	(-0,57; 7,20)
	LSM rozdiel (SE)	-19,83 (2,411)	
	95 % IS LSM rozdielu	-24,55; -15,10	
	p-hodnota	< 0,0001	
Analýza respondentov pre zníženie BMI			
Dospelí pacienti s ≥ 5 % znížením BMI alebo pediatrickí pacienti so znížením BMI z-skóre ≥ 0,2	Odhadované %	82,73	20,90
	95 % IS	74,13; 91,33	8,01; 33,78
	Rozdiel v riziku (SE)	62,53 (7,393)	
	Rozdiel v riziku, 95 % IS	48,04; 77,02	
	p-hodnota	< 0,0001	
Pacienti s ≥ 5% znížením BMI oproti východiskovej hodnote po 52 týždňoch	Odhadované %	79,53	10,41
	95 % IS	70,60; 88,47	0,75; 20,07
	Rozdiel v riziku (SE)	69,07 (6,695)	
	Rozdiel v riziku, 95 % IS	55,95; 82,19	

Skratky: ANCOVA (*analysis of covariance*) = analýza kovariancie; IS = interval spoľahlivosti; LSM (*least squared mean*) = priemer najmenších štvorcov; SD (*standard deviation*) = štandardná odchýlka; mITT (*modified intention-to-treat*) = modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru; SE (*standard error*) = štandardná chyba.

Obrázok 1 Priemerná percentuálna zmena BMI oproti východiskovej hodnote pri návštevách (pivotalná kohorta, mITT analyzačný súbor)



Každodenný dotazník o hlade (11-bodová stupnica: 0 = „vôbec žiadny hlad“, 10 = „najväčší možný hlad“) sa použil na vyhodnocovanie hladu u pacientov vo veku 12 alebo viac rokov, ktorí ho boli schopní vyplňať sami. Po 52 týždňoch setmelanotid významne znížil týždenný priemer najvyššieho/najhoršieho denného skóre hladu (LSM -2,73 oproti -1,45; $p = 0,0086$) a priemerné denné skóre hladu (LSM -2,85 oproti -1,40; $p = 0,0016$) oproti placebo. V kvalitatívnych rozhovoroch pacienti vo veku menej ako 12 rokov liečení setmelanotidom (alebo ich opatrovatelia) konzistentne hlásili zníženie hladu.

Liečba setmelanotidom viedla v porovnaní s placebom k všeobecným numerickým zlepšeniam kardiometabolických parametrov, ako je krvný tlak, lipidy a glykemické parametre, a k zníženiu obvodu pásu, čo podporuje účinok setmelanotidu na úbytok hmotnosti a hlad.

Deficit POMC vrátane PCSK1 a deficit LEPR

Bezpečnosť a účinnosť setmelanotidu na liečbu deficitu POMC a LEPR boli stanovené v 2 identicky navrhnutých, 1-ročných otvorených pivotalných štúdiách, pričom každá mala dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú ochrannú lehotu:

- Štúdia 2 (RM-493-012) zahŕňala pacientov vo veku 6 rokov a starších s geneticky potvrdeným deficitom POMC (vrátane PCSK1).
- Štúdia 3 (RM-493-015) zahŕňala pacientov vo veku 6 rokov a starších s geneticky potvrdeným deficitom LEPR.

V oboch štúdiách mali dospelí pacienti BMI ≥ 30 kg/m². Hmotnosť u detí bola ≥ 95 . percentil podľa rastového grafu.

Titracia dávky prebiehala počas 2 až 12 týždňov, po ktorých nasledovalo 10-týždňové obdobie otvorenej liečby. Pacienti, ktorí dosiahli zníženie hmotnosti najmenej 5 kg (alebo najmenej 5 % zníženie telesnej hmotnosti, ak východisková telesná hmotnosť bola < 100 kg) na konci obdobia otvorenej liečby a ďalej pokračovali s dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným obdobím vysadzovania liečby trvajúcim 8 týždňov (4-týždňová liečba placebom a 4-týždňová liečba setmelanotidom). Po uplynutí ochrannej lehoty pacienti opäť začali aktívnu liečbu setmelanotidom v danej terapeutickú dávku počas 32 týždňov. Do analýzy účinnosti je zahrnutých dvadsaťjeden pacientov (10 v štúdiu 2 a 11 v štúdiu 3), ktorí boli liečení najmenej 1 rok.

V štúdiu vedenej skúšajúcim a v rozšírenej štúdiu boli zhromaždené dodatočné podporné údaje.

Štúdia 2 (RM-493-012)

V štúdiu 2 dosiahlo primárny ukazovateľ, a to ≥ 10 % zníženie telesnej hmotnosti po 1 roku liečby so setmelanotidom, 80 % pacientov s deficitom POMC. Vopred stanovené, klinicky významné ≥ 25 % zlepšenie v skóre regulácie pocitu hladu oproti východiskovej hodnote dosiahlo v prvom roku 50 % pacientov s deficitom POMC (tabuľka 15).

V štúdiu 2 boli hlásené štatisticky a klinicky významné zníženia priemernej percentuálnej hodnoty o 25,6 % oproti východiskovej hodnote telesnej hmotnosti. Zmeny v pociťovaní hladu boli posudzované v prvom roku u pacientov vo veku ≥ 12 rokov na základe každodenne vyplňaného dotazníka pre pacienta a ošetrojúceho lekára vo forme otázky týkajúcej sa „najsilnejšieho pocitu hladu za posledných 24 hodín“. V štúdiu 2 boli hlásené štatisticky a klinicky významné zníženia priemernej percentuálnej hodnoty, ktorá sa týkala pociťovania hladu, o 27,1 % oproti východiskovej hodnote, ako týždenný priemer za posledných 24 hodín (tabuľka 16).

Po vysadení liečby setmelanotidom u pacientov, ktorým sa hmotnosť počas 10-týždňového otvoreného obdobia znížila, sa zaznamenalo zvýšenie hmotnosti (obr. 2) a priemerné skóre hladu počas 4 týždňov liečby placebom sa zvýšilo.

Tabuľka 15 Podiel pacientov, ktorí dosiahli najmenej 10 % zníženie telesnej hmotnosti, a podiel pacientov, ktorí dosiahli najmenej 25 % zlepšenie v každodennom pociťovaní hladu oproti východiskovej hodnote v prvom roku v štúdiu 2

Parameter	Štatistické údaje	
Pacienti, ktorí v prvom roku dosiahli najmenej 10 % zníženie hmotnosti (N = 10)	n (%)	8 (80,0)
	90 % CI ¹	(49,31; 96,32)
	Hodnota p ²	< 0,0001
Pacienti, ktorí v prvom roku dosiahli najmenej 25 % zlepšenie v pociťovaní hladu v porovnaní s východiskovou hodnotou (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % CI ¹	(19,29; 80,71)
	Hodnota p ¹	0,0004

Poznámka: Analyzovaný súbor zahŕňa pacientov, ktorí dostali najmenej 1 dávku sledovaného lieku a absolvovali aspoň 1 východiskové vyšetrenie.

¹ Na základe Clopperovej-Pearsonovej (presnej) metódy

² Testovanie nulovej hypotézy: podiel = 5 %

Tabuľka 16 Zmena percentuálnej hodnoty oproti východiskovej hodnote, pokiaľ ide o hmotnosť a pociťovanie hladu v prvom roku štúdie 2

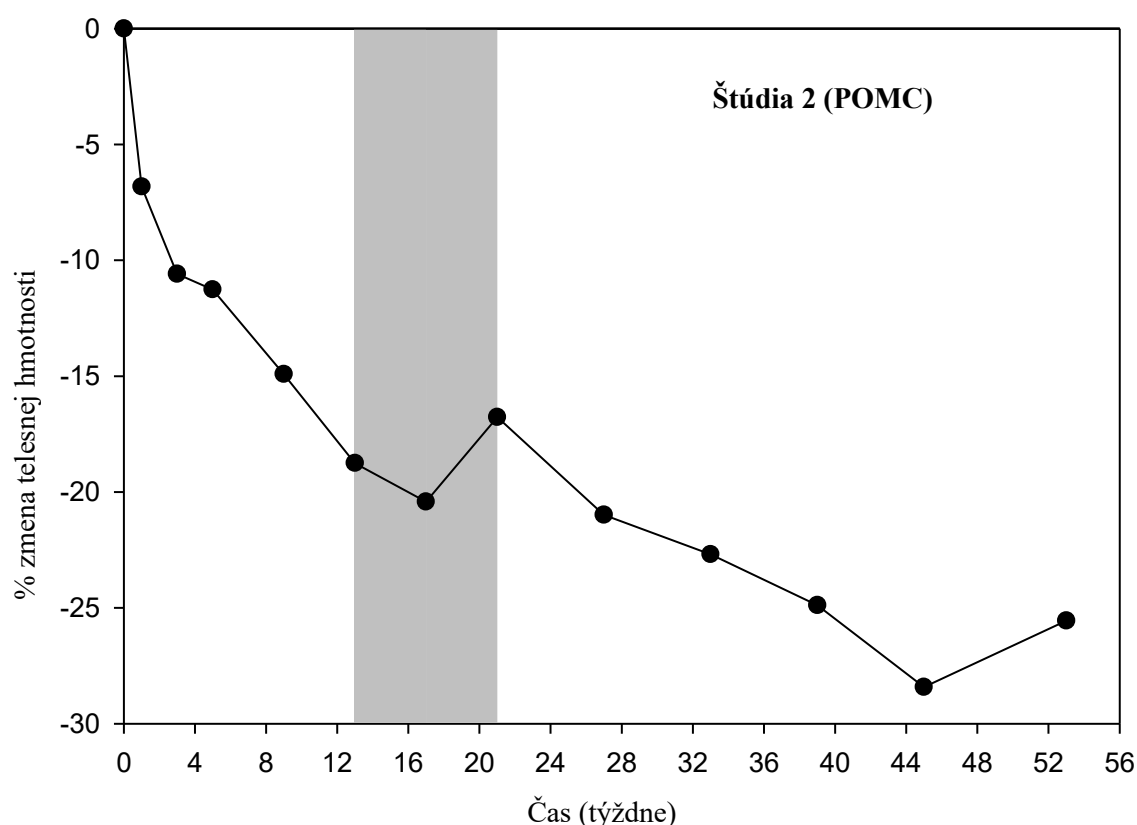
Parameter	Štatistické údaje	Telesná hmotnosť (kg) (N = 9)	Skóre hladu ¹ (N = 7)
Východisková hodnota	Priemer (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Medián	114,7	8,0
	Min., max.	55,9; 186,7	7, 9
1 rok	Priemer (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Medián	82,7	6,0

Parameter	Štatistické údaje	Telesná hmotnosť (kg) (N = 9)	Skóre hladu ¹ (N = 7)
	Min., max.	54,5; 121,8	3, 8
Zmena percentuálnej hodnoty oproti východiskovej hodnote v prvom roku (%)	Priemer (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Medián	-27,3	-14,29
	Min., max.	-35,6; -2,4	-72,2; -1,4
	Priemerná hodnota LS	-25,39	-27,77
	90 % CI	(-28,80; -21,98)	(-40,58; -14,96)
	Hodnota p	< 0,0001	0,0005

Poznámka: Táto analýza zahŕňa pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku sledovaného lieku, absolvovali aspoň jedno východiskové vyšetrenie a preukázali ≥ 5 kg zníženie telesnej hmotnosti (alebo 5 % telesnej hmotnosti, ak východisková telesná hmotnosť bola < 100 kg) počas 12-týždňového otvoreného liečebného obdobia a ktorí ďalej pokračovali s dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným obdobím vysadzovania liečby.

¹. Hlad sa pohybuje v rozsahu od 0 do 10 na stupnici Likert; 0 = žiadny pocit hladu a 10 = najsilnejší pocit hladu. Skóre hladu sa zaznamenalo do denníka a spriemerovalo sa na výpočet týždenného skóre na účely analýzy.

Obrázok 2 Zmena percentuálnej hodnoty telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote pri návšteve (štúdia 2 [N = 9])



Štúdia 3 (RM-493-015)

V štúdiu 3 dosiahlo 46 % pacientov s deficitom LEPR primárny ukazovateľ, a to ≥ 10 % zníženie telesnej hmotnosti po 1 roku liečby setmelanotidom, a 73 % pacientov s deficitom LEPR dosiahlo vopred stanovené, klinicky významné ≥ 25 % zlepšenie skóre pocíťovania hladu oproti východiskovej hodnote v prvom roku (tabuľka 17).

V štúdií 3 boli hlásené štatisticky a klinicky významné zníženia priemernej percentuálnej hodnoty, ktorá sa týkala telesnej hmotnosti, o 12,5 % oproti východiskovej hodnote. Zmeny v pociťovaní hladu boli posudzované v prvom roku u pacientov vo veku ≥ 12 rokov na základe každodenne vyplňaného dotazníka pre pacienta a ošetrojúceho lekára vo forme otázky týkajúcej sa „najsilnejšieho pocitu hladu za posledných 24 hodín“. V štúdií 3 boli hlásené štatisticky a klinicky významné zníženia priemernej percentuálnej hodnoty, ktorá sa týkala pociťovania hladu, o 43,7 % oproti východiskovej hodnote, ako týždenný priemer za posledných 24 hodín (tabuľka 18).

Po vysadení liečby setmelanotidom u pacientov, ktorým sa znížila hmotnosť počas 10-týždňového otvoreného obdobia, sa u týchto pacientov zaznamenalo zvýšenie hmotnosti (obr. 3) a priemerné skóre hladu počas 4 týždňov liečby placebom sa zvýšilo.

Tabuľka 17 Podiel pacientov, ktorí dosiahli najmenej 10 % zníženie hmotnosti, a podiel pacientov, ktorí dosiahli najmenej 25 % zlepšenie v každodennom pociťovaní hladu oproti východiskovej hodnote v prvom roku v štúdií 3

Parameter	Štatistické údaje	
Pacienti, ktorí dosiahli najmenej 10 % zníženie hmotnosti za 1 rok (N = 11)	n (%)	5 (45,5)
	90 % CI ¹	(19,96; 72,88)
	Hodnota p ²	0,0002
Pacienti, ktorí dosiahli najmenej 25 % zlepšenie v pociťovaní hladu oproti východiskovej hodnote v prvom roku (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % CI ¹	(43,56; 92,12)
	Hodnota p ¹	< 0,0001

Poznámka: Analyzovaný súbor zahŕňa pacientov, ktorí dostali najmenej 1 dávku sledovaného lieku a absolvovali aspoň 1 východiskové vyšetrenie.

¹ Na základe Clopperovej-Pearsonovej (presnej) metódy

² Testovanie nulovej hypotézy: podiel = 5 %

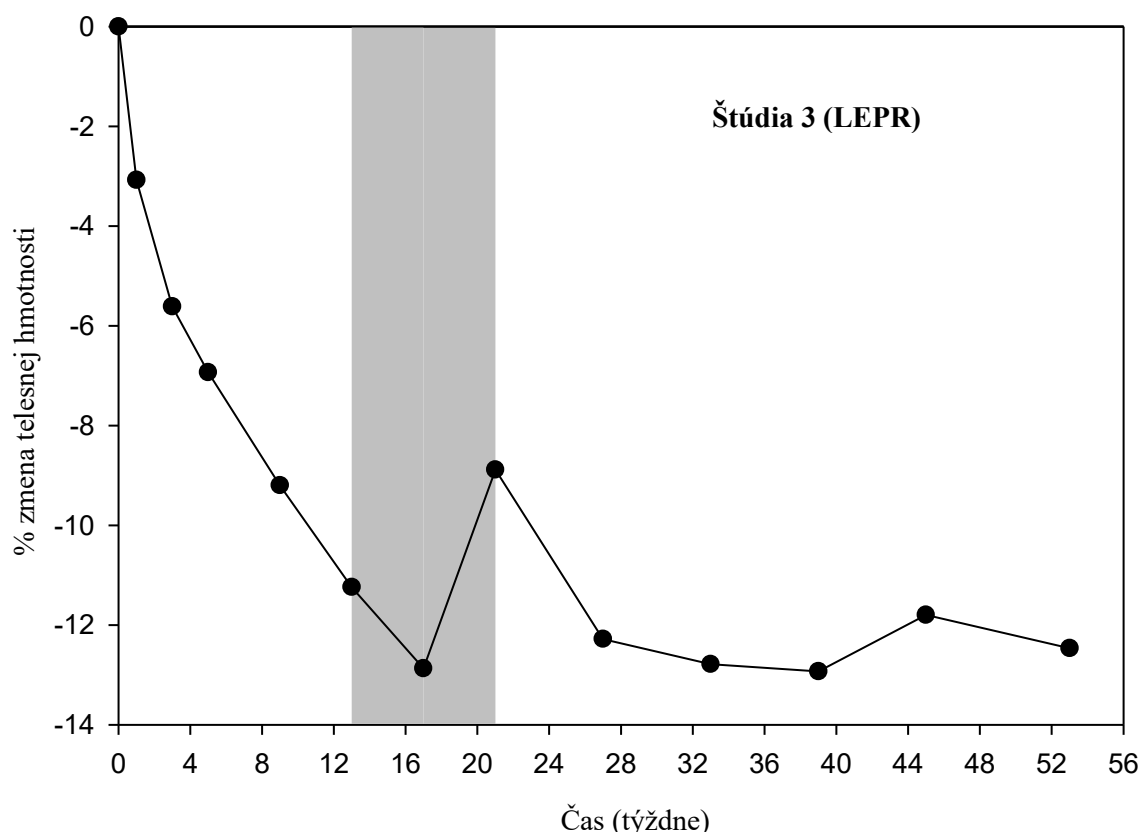
Tabuľka 18 Zmena percentuálnej hodnoty oproti východiskovej hodnote, pokiaľ ide o hmotnosť a pociťovanie hladu v prvom roku v štúdií 3

Parameter	Štatistické údaje	Telesná hmotnosť (kg) (N = 7)	Skóre hladu ¹ (N = 7)
Východisková hodnota	Priemer (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Medián	120,5	7,0
	Min., max.	89,4; 170,4	6; 8
1 rok	Priemer (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Medián	104,1	3,0
	Min., max.	81,7; 149,9	2; 8
Zmena percentuálnej hodnoty oproti východiskovej hodnote do 1 roku (%)	Priemer (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Medián	-15,3	-52,7
	Min., max.	-23,3; 0,1	-67; 0
	Priemerná hodnota LS	-12,47	-41,93
	90 % CI	(-16,10; -8,83)	(-54,76; -29,09)
	Hodnota p	< 0,0001	< 0,0001

Poznámka: Táto analýza zahŕňa pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku sledovaného lieku, absolvovali aspoň jedno východiskové vyšetrenie a preukázali ≥ 5 kg zníženie telesnej hmotnosti (alebo 5 % telesnej hmotnosti, ak východisková telesná hmotnosť bola < 100 kg) počas 12-týždňového otvoreného liečebného obdobia a ktorí ďalej pokračovali s dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným obdobím vysadzovania liečby.

¹ Hlad sa pohybuje v rozsahu od 0 do 10 na stupnici Likert; 0 = žiadny pocit hladu a 10 = najsilnejší pocit hladu. Skóre hladu sa zaznamenalo do denníka a spriemerovalo sa na výpočet týždenného skóre na účely analýzy.

Obrázok 3 Zmena percentuálnej hodnoty telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote pri návšteve (štúdia 3 [N = 7])



Bardetov-Biedlov syndróm

Štúdia 4 (RM-493-023)

Bezpečnosť a účinnosť setmelanotidu pri liečbe pacientov vo veku 6 rokov a starších s obezitou v dôsledku BBS sa hodnotili v 1-ročnej klinickej štúdii so 14-týždňovým placebom kontrolovaným obdobím (štúdia 4 [RM-493-023]). V štúdii boli zaregistrovaní pacienti vo veku 6 rokov a starší s obezitou a BBS. Dospelí pacienti mali BMI ≥ 30 kg/m². Pediatrickí pacienti mali BMI ≥ 97 . percentil pre vek a pohlavie s použitím vyhodnotení rastového grafu.

Vhodní pacienti vstúpili do 14-týždňového randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného obdobia liečby (obdobie 1), po ktorom nasledovalo 38-týždňové otvorené obdobie liečby (obdobie 2), v ktorom všetci pacienti dostávali setmelanotid. Na zachovanie zaslepenosti až do obdobia 2 sa vykonávala titrácia dávky na pevnú dávku 3 mg počas prvých 2 týždňov obdobia 1 aj obdobia 2. Tridsaťdva pacientov bolo liečených najmenej 1 rok a sú zahrnutí v analýzach účinnosti.

V štúdii 4 35,7 % pacientov s BBS vo veku ≥ 12 rokov a 46,7 % pacientov s BBS vo veku ≥ 18 rokov spĺňalo primárny koncový ukazovateľ a dosiahlo zníženie hmotnosti ≥ 10 % po 1 roku liečby setmelanotidom (tabuľka 19). Účinok setmelanotidu na telesnú hmotnosť u pacientov, ktorých skúšajúci posúdili ako pacientov s kognitívnou poruchou, bol podobný ako u pacientov, ktorí kognitívnu poruchu nemali.

V štúdii 4 približne 52 týždňov liečby setmelanotidom viedlo ku klinicky významným zníženiam z-skóre BMI vyskytujúcim sa u 100 % pacientov s BBS vo veku menej ako 12 rokov, s konzistentnými výsledkami pozorovanými u pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov. U pacientov vo veku menej ako 18 rokov bolo priemerné zníženie z-skóre BMI oproti východiskovej hodnote 0,75 a priemerné zníženie percenta 95. percentilu oproti východiskovej hodnote pre BMI pre vek a pohlavie bolo 17,3 %.

Pacienti vo veku 12 rokov a starší, ktorí boli schopní uviesť svoj pocit hladu, si zaznamenávali denne maximálny pocit hladu do denníka, ktorý bol potom vyhodnotený na základe položky 2 dotazníka každodenného pocitu hladu. Pocit hladu bol hodnotený na 11-bodovej stupnici od 0 („žiadny pocit hladu“) do 10 („najsilnejší pocit hladu“). V štúdiu 4 boli hlásené štatisticky a klinicky významné zníženia priemernej percentuálnej hodnoty, ktorá sa týkala väčšiny/najhoršieho pocitu hladu, o 30,5 % v 1. roku oproti východiskovej hodnote (tabuľka 20).

Tabuľka 19 Telesná hmotnosť (kg) – podiel všetkých pacientov, pacientov s BBS vo veku ≥ 12 rokov a pacientov s BBS vo veku ≥ 18 rokov, ktorí dosiahli v 1. roku zníženie hmotnosti aspoň 10 % oproti východiskovej hodnote (štúdia 4 [úplný analyzovaný súbor])

Parameter	Štatistické údaje ¹	Pacienti ≥ 12 rokov	Pacienti ≥ 18 rokov
Pacienti, ktorí dosiahli v 1. roku	N	28	15
zníženie hmotnosti aspoň 10 %	%	35,7	46,7
	95 % IS ¹	(18,6; 55,9)	(21,3; 73,4)
	Hodnota p	0,0002	0,0003

¹ Odhadnuté %, 95 % interval spoľahlivosti a hodnota p sú založené na Rubinovom pravidle. Hodnota p je jednostranná a porovnávaná s $\alpha = 0,025$.

Tabuľka 20 Denné skóre pocitu hladu – zmena v 1. roku oproti východiskovej hodnote u všetkých pacientov a u pacientov s BBS vo veku ≥ 12 rokov (štúdia 4 [úplný analyzovaný súbor])

Časový bod	Štatistické údaje	Pacienti ≥ 12 rokov
Východisková hodnota	N	14
	Priemer (SD)	6,99 (1,893)
	Medián	7,29
	Min., max.	4,0; 10,0
52. týždeň	N	14
	Priemer (SD)	4,87 (2,499)
	Medián	4,43
	Min., max.	2,0; 10,0
Zmena v 52. týždni	N	14
	Priemer (SD)	-2,12 (2,051)
	Medián	-1,69
	Min., max.	-6,7; 0,0
	95 % IS ¹	-3,31; -0,94
	Hodnota p ¹	0,0010
% zmena v 52. týždni	N	14
	Priemer (SD)	-30,45 (26,485)
	Medián	-25,00
	Min., max.	-77,0; 0,0
	95 % IS ¹	-45,74; -15,16
	Hodnota p ¹	0,0004

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; max. = maximálna hodnota; min. = minimálna hodnota; SD = štandardná odchýlka.

¹ 95 % IS a hodnota p sú založené na Rubinovom pravidle; hodnota p je jednostranná.

Poznámka: Východisková hodnota je posledné posúdenie pred začatím liečby setmelanotidom v oboch štúdiách.

Poznámka: Dotazník každodenného pocitu hladu sa neposkytuje pacientom < 12 rokov ani pacientom s kognitívnou poruchou podľa posúdenia skúšajúceho.

V rámci podpory účinku setmelanotidu na zníženie hmotnosti sa zistili celkové číselné zlepšenia kardiometabolických parametrov, ako je tlak krvi, hladiny lipidov, glykemických parametrov a obvodu pásu.

Pediatrická populácia

Štúdia 5 (RM-493-033)

Bezpečnosť a účinnosť setmelanotidu na liečbu pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov s obezitou v dôsledku deficitu POMC alebo LEPR alebo s BBS sa hodnotila v jednoročnej otvorenej, nekontrolovanej štúdii (štúdia 5 [RM-493-033]). Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, ktorí mali BMI $\geq$ 97. percentil pre vek a pohlavie s použitím vyhodnotení rastového grafu a telesnou hmotnosťou aspoň 15 kg na začiatku liečby.

Pacienti spĺňajúci podmienky vstúpili do štúdie a dostali setmelanotid. Do štúdie bolo zaradených 12 pacientov, ktorí sú zahrnutí do analýz účinnosti. Vzhľadom na dizajn štúdie a malú veľkosť vzorky si zistenia účinnosti vyžadujú starostlivé zváženie.

V štúdii 5 85,7 % pacientov s deficitom POMC alebo LEPR a 80,0 % pacientov s BBS dosiahlo primárny koncový ukazovateľ, pričom po 1 roku liečby setmelanotidom dosiahlo zníženie z-skóre BMI o $\geq$ 0,2 (Tabuľka 21). Priemerná percentuálna zmena BMI oproti východiskovej hodnote do 52. týždňa bola -25,597 % pre pacientov s deficitom POMC alebo LEPR a -9,719 % pre pacientov s BBS (Tabuľka 22).

Tabuľka 21 z-skóre BMI – podiel všetkých pacientov, pacientov s deficitom POMC alebo LEPR, pacientov s BBS vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, ktorí dosiahli aspoň 0,2 zníženie z-skóre BMI oproti východiskovej hodnote po 1 roku (štúdia 5 [bezpečnostná populácia])

Parameter	Štatistika ¹	Pacienti s deficitom POMC alebo LEPR (n = 7)	Pacienti s BBS (n = 5)	Celkom (N = 12)
Pacienti dosahujúci aspoň 0,2 zníženie z-skóre BMI v 1. roku	N % 95 % IS ¹	6 85,7 (54,1, 100)	4 80,0 (28,4, 99,5)	10 83,3 (58,7, 99,8)

¹ Obojstranný 95 % IS sa vypočítal použitím Clopper-Pearsonovej metódy.

Tabuľka 22 Percentuálna zmena BMI oproti východiskovej hodnote po 1 roku (štúdia 5 [bezpečnostná populácia])

Parameter	Štatistika	Pacienti s deficitom POMC alebo LEPR (n = 7)	Pacienti s BBS (n = 5)	Celkom (N = 12)
Východisková hodnota	N	7	5	12
	priemer (SD)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Medián	32,196	22,986	28,670
	Min., Max.	25,99, 42,54	19,31, 29,04	19,31, 42,54
Skutočná zmena oproti východiskovej hodnote za 1 rok	N	6	5	11
	priemer (SD)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Medián	-9,237	-2,191	-4,940
	Min., Max.	-11,16, -2,65	-4,94, 0,58	-11,16, 0,58
Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote za 1 rok (%)	N	6	5	11
	priemer (SD)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	95 % IS ¹	(-37,66, -13,54)	(-20,69, 1,26)	(-27,04, -9,72)
	Medián	-23,237	-8,978	-21,624
	Min., Max.	-39,28, -8,24	-21,62, 2,54	-39,28, 2,54

Parameter	Štatistika	Pacienti s deficitom POMC alebo LEPR (n = 7)	Pacienti s BBS (n = 5)	Celkom (N = 12)
		%	%	%

¹ Obojstranný 95 % IS sa vypočíta so Studentovým t-distribúciou.

V štúdiu 5 malo ~52 týždňov liečby setmelanotidom za následok klinicky významné zníženie z-skóre BMI z -5,185 u pacientov s deficitom POMC alebo LEPR a -1,331 u pacientov s BBS. Priemerné zníženie oproti východiskovej hodnote v percentách BMI 95. percentilu pre vek a pohlavie bolo -47,595 % u pacientov s deficitom POMC alebo LEPR a -14,462 % u pacientov s BBS.

V klinických štúdiách bolo 116 pacientov liečených setmelanotidom vo veku od 2 do menej ako 18 rokov na začiatku liečby (21 pacientov s deficitom POMC, PCSK1 alebo LEPR, 33 pacientov s BBS a 62 pacientov s aHO). Účinnosť a bezpečnosť u týchto mladších pacientov celkovo vykazovali podobné trendy ako u starších skúmaných pacientov, pričom sa preukázalo zdanlivo významné zníženie BMI u pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov s deficitom POMC, PCSK1 alebo LEPR alebo s BBS. U pacientov, u ktorých sa ešte neukončil rast, sa počas obdobia štúdie pozorovala primárna progresia pubertálnom vývoji a nárast výšky.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so setmelanotidom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe porúch chuti do jedla a všeobecných porúch výživy (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerný ustálený stav $C_{max,ss}$, AUC_{tau} , a dolná koncentrácia pre 3 mg dávku podanú subkutánne inak zdravým dobrovoľníkom s obezitou (N = 6) jedenkrát denne počas 12 týždňov boli 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml, resp. 6,77 ng/ml. Koncentrácie setmelanotidu v plazme v ustálenom stave boli dosiahnuté do 2 dní s dennou dávkou 1-3 mg setmelanotidu. Nahromadenie setmelanotidu v systémovom obeh v rámci podávania dávky jedenkrát denne počas 12 týždňov bolo približne 30 %. AUC a C_{max} setmelanotidu sa po podaní viacnásobnej subkutánnej dávky v navrhovanom rozsahu dávky (1-3 mg) úmerne zvýšili.

Súbor údajov farmakokinetickej (FK) analýzy zahŕňal 513 účastníkov z 12 štúdií. Populácia pozostávala z 330 účastníkov s ochoreniami súvisiacimi s dráhou receptora MC4, 102 účastníkov s aHO a 81 účastníkov, ktorí nemali ani ochorenia súvisiace s dráhou receptora MC4, ani aHO. U týchto účastníkov sa vykonalo 8 837 pozorovaní, z ktorých 8 501 vzoriek malo kvantifikovateľné koncentrácie setmelanotidu. FK údaje pochádzali prevažne od 314 dospelých (vo veku 18 a viac rokov, 5 332 kvantifikovateľných pozorovaní) a 122 dospievajúcich (vo veku od 12 do menej ako 18 rokov, 2 258 kvantifikovateľných pozorovaní). Súbor údajov zahŕňal aj 64 detí vo veku od 6 do menej ako 12 rokov a 13 detí vo veku od 2 do menej ako 6 rokov (778, respektíve 133 kvantifikovateľných pozorovaní).

Absorpcia

Po subkutánnom podaní injekcie setmelanotidu sa koncentrácie setmelanotidu v plazme v ustálenom stave pomaly zvyšovali a dosiahli maximálne koncentrácie pri mediáne t_{max} 8,0 hod. po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť po subkutánnom podaní setmelanotidu sa u ľudí neskúmala. Odhad interindividuálnej variability (CV %) z FK modelu finálnej populácie bol 28,6 % (CL/F).

Medzi dospelými s normálnou funkciou obličiek simulácie vykázali mierne zvýšenú expozíciu u pacientov s aHO v porovnaní s pacientami s inými ochoreniami súvisiacimi s dráhou receptora MC4, keď dostávali rovnakú dávku. Avšak tento rozdiel v expozícii bol sprostredkovaný najmä rozdielmi v hmotnosti. Pacienti s rovnakou hmotnosťou mali v podstate rovnakú expozíciu setmelanotidu bez ohľadu na etiológiu ochorenia.

Distribúcia

Priemerný zjavný objem distribúcie setmelanotidu po subkutánnom podaní setmelanotidu v dávke 3 mg jedenkrát denne bol z FK modelu populácie odhadovaný na 75,2 l. Setmelanotid sa viaže na ľudský plazmatický proteín zo 79,1 %.

Pokusy *in vitro* naznačujú, že setmelanotid nie je substrát OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ani OCT2.

Údaje *in vitro* naznačujú, že je veľmi nepravdepodobné, aby bol setmelanotid substrátom P-gp alebo BCRP.

Biotransformácia

Nezdá sa, že by bol setmelanotid metabolizovaný pečeňovými mikrozómami alebo hepatocyty alebo obličkovými mikrozómami u potkana, opice alebo človeka.

Eliminácia

Účinný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) setmelanotidu bol približne 11 hodín. Celkový zjavný klírens setmelanotidu v ustálenom stave po subkutánnom podaní setmelanotidu v dávke 3 mg jedenkrát denne bol z FK modelu populácie odhadovaný na 7,19 l/h.

Počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu po subkutánnom podaní 3 mg jedenkrát denne bolo približne 39 % z podanej dávky setmelanotidu vylúčených v moči v nezmenenej forme.

Linearita/nelinearita

AUC a $C_{\max}$ setmelanotidu sa po podaní viacnásobnej subkutánnej dávky v navrhovanom rozsahu dávky 0,5 mg až 7 mg zvyšovali približne lineárne s dávkou.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Setmelanotid bol hodnotený u pediatrických pacientov (vo veku od 2 do menej ako 18 rokov). Simulácie z FK analýz populácie naznačujú mierne vyššiu expozíciu u mladých pacientov (ktorí majú aj nižšiu telesnú hmotnosť) a poskytujú podporné dôkazy pre režimy dávkovania u pacientov vo veku 2 rokov a starších.

Starší pacienti

Z dostupných údajov v malej vzorke starších pacientov vo veku 65 rokov a starších nevyplývajú výrazné zmeny v expozícii setmelanotidu so stúpajúcim vekom. Tieto údaje sú však príliš obmedzené na vyvodenie definitívnych záverov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetická analýza preukázala o 12 % nižší klírens (CL/F) setmelanotidu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, o 26 % nižší klírens u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a o 49 % nižší klírens u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Deficit POMC vrátane PCSK1, deficit LEPR alebo BBS

U pacientov s miernou (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] 60 – 89 ml/min/1,73 m²) alebo so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²) nie sú potrebné úpravy dávky. Úpravy dávky sa odporúčajú u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.2). Setmelanotid sa nemá podávať pacientom s ochorením obličiek v konečnom štádiu (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.2).

Získaná hypotalamická obezita

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania. U pacientov so stredne závažnou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) alebo závažnou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2) sa odporúčajú úpravy dávky. Setmelanotid sa nemá podávať pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Setmelanotid je stabilný v hepatocytoch u človeka, potkana a opice; z tohto dôvodu nebola štúdia u pacientov s poruchou funkcie pečene vykonaná. Setmelanotid sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Telesná hmotnosť

CL/F setmelanotidu sa líšil v závislosti od telesnej hmotnosti podľa pevného alometrického vzťahu.

Pohlavie

Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike setmelanotidu na základe pohlavia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií bezpečnostnej farmakológie, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, fertility, teratogenity alebo postnatálneho vývoja neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Vývojová reprodukčná štúdia u králikov odhalila zvýšenú embryofetálnu resorpciu a stratu po implantácii u gravidných králikov liečených setmelanotidom. Tieto účinky sa pripisovali extrémnemu zníženiu konzumácie potravy u králičích matiek súvisiaceho s primárnou farmakodynamickou aktivitou setmelanotidu. Podobné zníženie konzumácie potravy a súvisiaca embryofetálna strata sa vo vývojovej reprodukčnej štúdii u potkanov nepozorovali. Teratogenické účinky sa nepozorovali u žiadneho z druhov.

Vo fáze pred odstavením v rámci štúdie prenatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov sa v mlieku potkanov 2 hodiny po podaní subkutánnej injekcie zistili koncentrácie setmelanotidu, ktoré sú závislé od dávky. V plazme laktovaných mláďat sa pri žiadnej dávke nezistili merateľné koncentrácie.

V protiklade k primátom sa u potkanov a miniprasiatok pozorovali rôzne kardiovaskulárne účinky, ako je zvýšená srdcová frekvencia a krvný tlak. Dôvod týchto rozdielov medzi druhmi nie je známy. U potkanov boli účinky setmelanotidu, ktoré sú závislé od dávky, na srdcovú frekvenciu a krvný tlak spojené so zvýšením tonusu sympatika a zistilo sa, že po opakovanom každodennom podaní dávky postupne vymiznú.

Minimálna cytoplazmatická vakuolizácia súvisiaca s pomocnou látkou mPEG-DSPE sa pozorovala v choroidnom plexe po dlhodobom podávaní u dospelých potkanov a opíc. Vakuolizácia v choroidnom plexe sa nepozorovala u mladých potkanov liečených setmelanotidom/mPEG-DSPE od 7. do 55. postnatálneho dňa pri 9,5-násobku ľudskej dávky mPEG-DSPE od 3 mg setmelanotidu na báze mg/m²/deň.

Dostupné údaje o karcinogenite u myši v štúdiu Tg.rasH2 naznačujú, že setmelanotid/mPEG-DSPE nepredstavuje pre pacientov karcinogénne riziko, pričom bezpečnostný rozsah pre setmelanotid je 17 na základe AUC a rozmedzie dávky pre mPEG-DSPE je 16 na báze mg/m²/deň pri klinickej dávke 3 mg/deň. Keďže z dostupných neklinických a klinických údajov o setmelanotide nevyplývajú obavy týkajúce sa karcinogenity, nevykonala sa 2-ročná štúdia o karcinogenite u potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ N-(karbonyl-metoxypolyetylén glykol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfoetanolamínu (mPEG-2000-DSPE),
karmelóza, sodná soľ
manitol
fenol
benzylalkohol
edetan disodný
voda na injekcie
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení

28 dní alebo do dátumu expirácie (podľa toho, čo nastane skôr).

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala počas 28 dní hodín pri teplote 2 °C až 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek po otvorení môže uchovávať maximálne 28 dní pri teplote 2 °C až 30 °C. Za iné lehoty a podmienky uchovávania pri používaní zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

Neotvorené injekčné liekovky možno uchovávať maximálne 30 dní pri izbovej teplote, ktorá nesmie prekročiť 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2R priehľadná sklenená viacdávková injekčná liekovka typu I s bromobutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom.

Balenia:

- 1 viacdávková injekčná liekovka,

- 10 viacdávkových injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek IMCIVREE sa má vybrať z chladničky približne 15 minút pred podaním. Prípadne ho pacienti môžu pred podaním zohriať jemným trením injekčnej liekovky medzi dlaňami po dobu 60 sekúnd.

Liek IMCIVREE sa má pred každým injekčným podaním skontrolovať a roztok sa nesmie používať, ak je zakalený alebo obsahuje častice.

Ak je liek IMCIVREE vystavený teplotám vyšším ako 30 °C, má sa zlikvidovať a nemá sa používať.

Pri každej injekcii použite vždy novú injekčnú striekačku, aby ste zabránili kontaminácii.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (*pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2*).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATULEA**

1.NÁZOV LIEKU

IMCIVREE 10 mg/ml injekčný roztok
setmelanotid

2.LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg setmelanotidu v 1 ml injekčného roztoku.

3.ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: mPEG-2000-DSPE; karmelóza, sodná soľ; manitol, fenol, benzylalkohol, edetan disodný, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4.LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 viacdávková injekčná liekovka (1 ml).

10 viacdávkových injekčných liekoviek (1 ml).

5.SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9.ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred

svetlom.

Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávať v chladničke.

Po otvorení

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Zlikvidujte po 28 dňoch.

Dátum otvorenia:

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29

1043NX Amsterdam

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1564/0001

EU/1/21/1564/0002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

IMCIVREE

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

IMCIVREE 10 mg/ml injekcia
setmelanotid
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Viacdávková injekčná liekovka (1 ml).

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

IMCIVREE 10 mg/ml injekčný roztok setmelanotid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IMCIVREE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IMCIVREE
3. Ako používať IMCIVREE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IMCIVREE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMCIVREE a na čo sa používa

Liek IMCIVREE obsahuje liečivo setmelanotid. Používa sa na liečbu obezity a reguláciu pocitu hladu u dospelých a detí vo veku 4 rokov a starších so získanou hypotalamickou obezitou (*acquired hypothalamic obesity*, aHO), ktorá je spôsobená poranením alebo poškodením určitej oblasti v mozgu, ktorá sa nazýva hypotalamus.

Liek IMCIVREE sa používa aj u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších na liečbu obezity spôsobenej určitými genetickými ochoreniami, ktoré ovplyvňujú spôsob, akým mozog riadi pocit hladu.

Genetické ochorenia, na liečbu ktorých sa tento liek používa, sú:

- deficit POMC (proopiomelanokortín),
- deficit PCSK1 (proproteín konvertázy subtilizínu/kexínu typu 1),
- deficit LEPR (leptínový receptor),
- Bardetov-Biedlov syndróm (BBS).

Ľudia s týmito ochoreniami majú nedostatok prirodzených látok, ktoré sa zúčastňujú na regulovaní chuti do jedla, alebo tieto látky nefungujú správne. To zvyšuje pocit hladu a vedie k obezite. Liek pomáha regulovať chuť do jedla a zmierňuje príznaky ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IMCIVREE

Nepoužívajte IMCIVREE

- ak ste alergický na setmelanotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Pred začatím liečby a počas liečby týmto liekom má váš lekár skontrolovať znamienka a tmavé fľačky na koži. Pri používaní tohto lieku sa môže na vašej koži objaviť viac znamienok alebo tmavých škvŕn. Vyšetrenie pred začiatkom liečby vám pomôže rozpoznať nové znamienka, ktoré sa pri používaní tohto lieku objavia.

U pacientov mužského pohlavia sa pri používaní tohto lieku veľmi často (môže postihnúť viac než 1 z 10 osôb) vyskytuje spontánna erekcia penisu. Ak erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Predĺžená erekcia (priapizmus), pokiaľ nie je liečená, môže znížiť schopnosť dosiahnuť erekciu v budúcnosti.

Deti

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 4 roky, ak majú aHO.

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 2 rokov, ak majú deficit POMC, PCSK1 alebo LEPR alebo ak majú BBS.

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o používaní u detí pod týmito vekovými hranicami.

Iné lieky a IMCIVREE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Neodporúča sa používať tento liek, keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, keďže nebol u tehotných žien skúmaný. Zníženie telesnej hmotnosti počas tehotenstva môže dieťa poškodiť.

Ak dojčíte, predtým, ako začnete tento liek používať, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania tohto lieku počas tohto obdobia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiaden alebo len malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, z dôvodu ospalosti.

IMCIVREE obsahuje benzylalkohol

Tento liek obsahuje 10 mg benzylalkoholu v každom 1 ml, ktorý sa rovná 1 mg na každý mg vašej dávky.

Benzylalkohol sa spája s rizikom závažných vedľajších účinkov u malých detí (vo veku menej ako 3 roky). Existuje zvýšená možnosť hromadenia benzylalkoholu v ich tele (nazýva sa to „metabolická acidóza“), čo vedie ku „syndrómu akútnej respiračnej tiesne (gasping syndrome)“. Deti vo veku 2 roky má sledovať lekár kvôli príznakom tohto hromadenia (vrátane rýchleho tlkotu srdca, zrýchleného dýchania alebo zmätenosti).

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Ak ste tehotná alebo dojčíte alebo ak máte ochorenie pečene či obličiek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Je to dôležité preto, lebo vo vašom tele sa môže hromadiť benzylalkohol a spôsobiť vedľajšie účinky (tzv. metabolickú acidózu).

IMCIVREE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať liek IMCIVREE

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek sa podáva jedenkrát denne injekciou pod kožu na začiatku dňa. Tento liek je určený na dlhodobé používanie.

Váš lekár vám odporučí správnu dávku na injekčné podanie.

Denné odporúčané dávky na základe vášho veku, hmotnosti a týždňa liečby sú uvedené v tabuľkách nižšie. Tabuľky s dávkovaním sa líšia v závislosti od ochorenia, na ktorého liečbu užívate tento liek. Uistite sa, že svoju odporúčanú dávku vyhľadávate v správnej tabuľke.

Počas užívania tohto lieku vás bude váš lekár pravidelne sledovať, aby zistil, či nepotrebuje zmeniť dávku. Potom, ako budete užívať počiatočnú dávku, vám váš lekár povie, či je potrebné dávku zvýšiť na ďalšiu úroveň na základe toho, ako vám bude liečba zaberáť a na základe prípadných vedľajších účinkov, ktoré by sa u vás mohli vyskytnúť. Za určitých okolností vám môže váš lekár odporučiť zníženie dávky. Ak si nie ste istý svojim aktuálnym dávkovaním, overte si ho u svojho lekára.

Podrobné inštrukcie, ako si podať dávku lieku IMCIVREE sú uvedené za tabuľkami s dávkovaním.

Získaná hypotalamická obezita (aHO)

Odporúčané dávky sú nasledovné:

Dospelí a deti vo veku 6 alebo viac rokov		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždeň 1	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 2	1 mg	0,1 ml
Týždeň 3	2 mg	0,2 ml
Týždeň 4 a ďalej	3 mg	0,3 ml
Deti vo veku od 4 do menej ako 6 rokov		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
<i>Hmotnosť pacienta je nižšia ako 20 kg</i>		
Týždeň 1	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 2	1 mg	0,1 ml
Týždeň 3 a ďalej	1,5 mg	0,15 ml
<i>Hmotnosť pacienta je od 20 do menej ako 25 kg</i>		
Týždeň 1	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 2	1 mg	0,1 ml
Týždeň 3	1,5 mg	0,15 ml
Týždeň 4 a ďalej	2 mg	0,2 ml
<i>Hmotnosť pacienta je od 25 do menej ako 30 kg</i>		
Týždeň 1	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 2	1 mg	0,1 ml
Týždeň 3	1,5 mg	0,15 ml
Týždeň 4	2 mg	0,2 ml
Týždeň 5 a ďalej	2,5 mg	0,25 ml
<i>Hmotnosť pacienta je 30 kg alebo vyššia</i>		
Týždeň 1	0,5 mg	0,05 ml

Týždeň 2	1 mg	0,1 ml
Týždeň 3	2 mg	0,2 ml
Týždeň 4 a ďalej	3 mg	0,3 ml

Nedostatok proopiomelanokortínu (POMC), nedostatok proproteín konvertázy subtilizínu/kexínu typu 1 (PCSK1) a nedostatok leptínových receptorov (LEPR).

Odporúčané dávky sú nasledovné:

Dospelí a deti vo veku 12 alebo viac rokov		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1-2	1 mg	0,1 ml
Týždeň 3 a ďalej	2 mg	0,2 ml
Ďalšie možné dávky podľa usmernenia vášho lekára	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml
Deti vo veku od 6 do menej ako 12 rokov		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Týždne 3-4	1 mg	0,1 ml
Týždeň 5 a ďalej	2 mg	0,2 ml
Ďalšia možná dávka podľa usmernenia vášho lekára	2,5 mg	0,25 ml
Deti vo veku od 2 do menej ako 6 rokov		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
<i>Hmotnosť pacienta je nižšia ako 20 kg</i>		
Týždeň 1 a ďalej	0,5 mg	0,05 ml
<i>Hmotnosť pacienta je od 20 do menej ako 30 kg</i>		
Týždne 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 3 a ďalej	1 mg	0,1 ml
<i>Hmotnosť pacienta je od 30 do menej ako 40 kg</i>		
Týždne 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Týždne 3-4	1 mg	0,1 ml
Týždeň 5 a ďalej	1,5 mg	0,15 ml
<i>Hmotnosť pacienta je 40 kg alebo vyššia</i>		
Týždne 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Týždne 3-4	1 mg	0,1 ml
Týždne 5-6	1,5 mg	0,15 ml
Týždne 7-8	2 mg	0,2 ml
Týždeň 9 a ďalej	2,5 mg	0,25 ml

Bardetov-Biedlov syndróm (BBS)

Odporúčané dávky sú nasledovné:

Dospelí a deti vo veku 16 alebo viac rokov

Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1-2	2 mg	0,2 ml
Týždeň 3 a ďalej	3 mg	0,3 ml
Deti vo veku od 6 do menej ako 16 rokov		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždeň 1	1 mg	0,1 ml
Týždeň 2	2 mg	0,2 ml
Týždeň 3 a ďalej	3 mg	0,3 ml
Deti vo veku od 2 do menej ako 6 rokov		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
<i>Hmotnosť pacienta je nižšia ako 20 kg</i>		
Týždeň 1 a ďalej	0,5 mg	0,05 ml
<i>Hmotnosť pacienta je od 20 do menej ako 30 kg</i>		
Týždne 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 3 a ďalej	1 mg	0,1 ml
<i>Hmotnosť pacienta je od 30 do menej ako 40 kg</i>		
Týždne 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Týždne 3-4	1 mg	0,1 ml
Týždeň 5 a ďalej	1,5 mg	0,15 ml
<i>Hmotnosť pacienta je 40 kg alebo vyššia</i>		
Týždne 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Týždne 3-4	1 mg	0,1 ml
Týždne 5-6	1,5 mg	0,15 ml
Týždne 7-8	2 mg	0,2 ml
Týždeň 9 a ďalej	2,5 mg	0,25 ml

Pacienti s ochorením obličiek

U pacientov s deficitom POMC, PCSK1 alebo LEPR alebo s BBS a miernym alebo stredne závažným ochorením obličiek nie sú potrebné žiadne zmeny v odporúčanej dávke.

U pacientov s aHO a miernym ochorením obličiek nie sú potrebné žiadne zmeny v odporúčanej dávke. Pacienti s aHO a stredne závažným ochorením obličiek sa majú riadiť dávkami odporúčanými pre pacientov so závažným ochorením obličiek.

Pre pacientov so závažným ochorením obličiek sú odporúčané dávky nasledovné:

Dospelí a deti vo veku 12 alebo viac rokov (deficitom POMC, PCSK1 alebo LEPR alebo s aHO) alebo 16 alebo viac rokov (BBS)		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 3 a ďalej	1 mg	0,1 ml
Ďalšie možné dávky podľa usmernenia vášho lekára	2 mg	0,2 ml
	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml

Deti od 6 do menej ako 12 rokov (deficit POMC, PCSK1 alebo LEPR alebo s aHO) alebo od 6 do menej ako 16 rokov (BBS)		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
Týždne 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Týždne 3-4	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 5 a ďalej	1 mg	0,1 ml
Ďalšia možná dávka podľa usmernenia vášho lekára	2 mg	0,2 ml
Deti vo veku menej ako 6 rokov		
Týždeň liečby	Denná dávka	Objem určený na injekčné podanie
<i>Hmotnosť pacienta je nižšia ako 20 kg</i>		
Týždeň 1 a ďalej	0,25 mg	0,025 ml
<i>Hmotnosť pacienta je od 20 do menej ako 30 kg</i>		
Týždne 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Týždeň 3 a ďalej	0,5 mg	0,05 ml
<i>Hmotnosť pacienta je od 30 do menej ako 40 kg</i>		
Týždne 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Týždne 3-4	0,5 mg	0,05 ml
Týždeň 5 a ďalej	1 mg	0,1 ml
<i>Hmotnosť pacienta je 40 kg alebo vyššia</i>		
Týždne 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Týždne 3-4	0,5 mg	0,05 ml
Týždne 5-6	1 mg	0,1 ml
Týždeň 7 a ďalej	1,5 mg	0,15 ml

Ako podávať IMCIVREE

Tento liek sa podáva injekčne pod kožu v oblasti okolo pupka. Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vám ukázu, ako si ju máte sami podať. Ak dokážete bez problémov podať injekciu sebe alebo svojmu dieťaťu, budete ju môcť podávať doma.

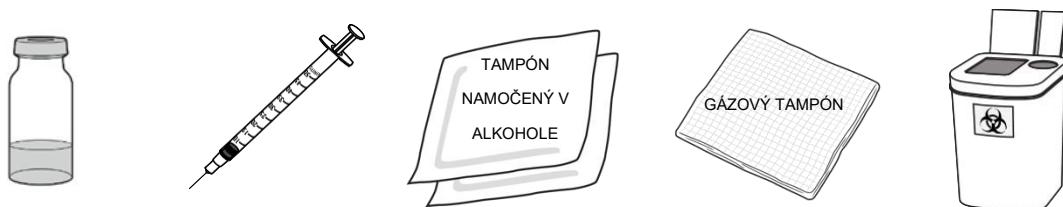
Tento liek sa má podávať injekčne na začiatku dňa. Tento liek sa má podávať bez ohľadu na načasovanie vašich jedál.

Pred podaním tohto lieku si dôkladne prečítajte ďalej uvedené pokyny.

Krok 1 Príprava na podanie injekcie

- Pripravte si pomôcky, ktoré budete potrebovať, a položte ich na čistý, rovný povrch.

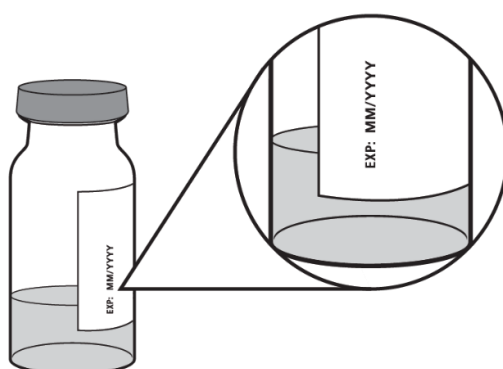
Budete potrebovať ďalej uvedené pomôcky, ktoré sa dodávajú osobitne:



- Umyte si ruky mydlom a teplou vodou.
- Vyberte 2 tampóny namočené v alkohole a gázový tampón.

Krok 2 Kontrola injekčnej liekovky

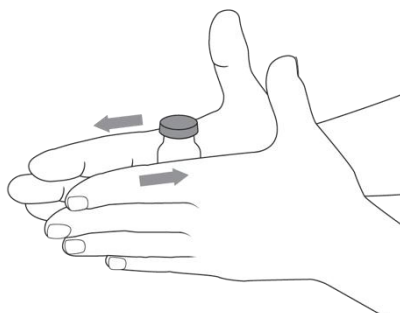
- Skontrolujte dátum expirácie na označení injekčnej liekovky, uvedený je za EXP: MM/RRRR.



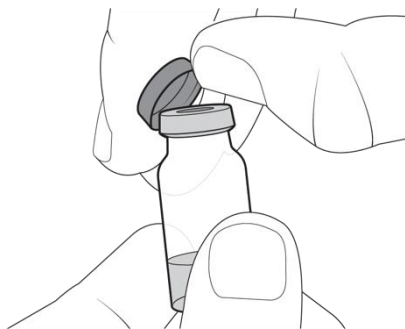
- Kvapalina má byť číra až žltkastá.
- Nepoužívajte, ak:
 - dátum expirácie uplynul,
 - kvapalina je zakalená,
 - v injekčnej liekovke sú rozptýlené drobné častice,
 - plastový uzáver na novej injekčnej liekovke je poškodený alebo chýba,
 - injekčná liekovka bola uchovávaná pri teplotách vyšších než 30 °C.

Krok 3 Príprava injekčnej liekovky

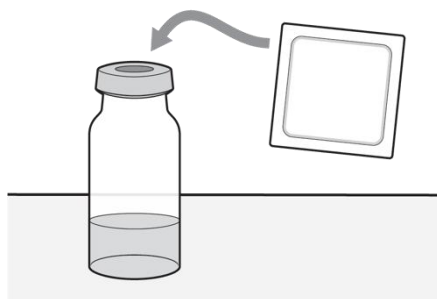
- Pred použitím nechajte injekčnú liekovku, aby dosiahla izbovú teplotu. Vyberte injekčnú liekovku 15 minút pred podaním injekcie z chladničky alebo ju jemne trite medzi dlaňami počas 60 sekúnd.
- Na ohrev injekčnej liekovky nepoužívajte teplú vodu, mikrovlnku ani iné zariadenie.
- Injekčnú liekovku nepretrepávajte.



- Ak použijete novú injekčnú liekovku, odstráňte plastový uzáver a vyhoďte ho do odpadu z domácnosti.



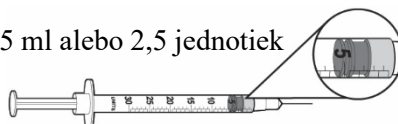
- Vyčistíte povrch sivej zátky injekčnej liekovky tampónom namočeným v alkohole. Tampón namočený v alkohole vyhoďte do domáceho odpadu.
- Zátku injekčnej liekovky nevyťahujte.



Krok 4 Príprava injekčnej striekačky

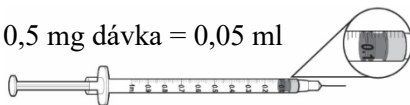
- Pre dávky 0,25 mg (0,025 ml alebo 2,5 jednotiek) použite 0,3 ml injekčnú striekačku s 0,5 (pol) jednotkovými prírástkami a ihlu kalibru 29 až 31 s dĺžkou 6 až 13 mm vhodnú na podanie injekcie pod kožu.

0,25 mg dávka = 0,025 ml alebo 2,5 jednotiek

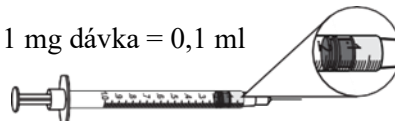


- Pre dávky 0,5 mg až 3 mg (0,05 ml až 0,3 ml) použite 1 ml injekčnú striekačku s 0,01 ml prírástkami dávky a ihlu kalibru 28 až 29 s dĺžkou 6 až 13 mm vhodnú na podanie injekcie pod kožu.

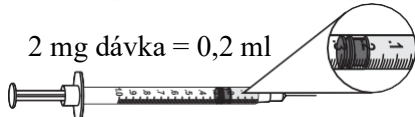
0,5 mg dávka = 0,05 ml



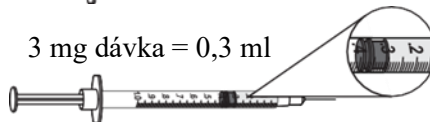
1 mg dávka = 0,1 ml



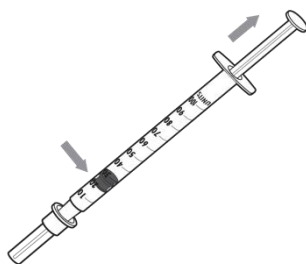
2 mg dávka = 0,2 ml



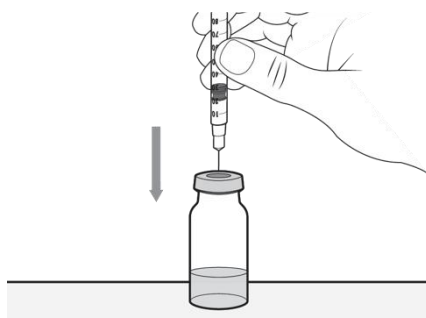
3 mg dávka = 0,3 ml



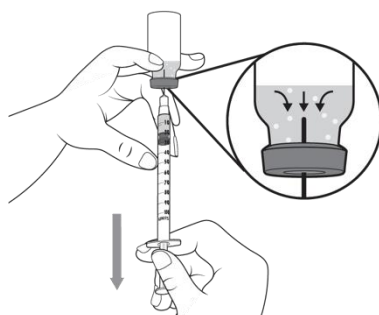
- Nechajte ochranný kryt ihly nasadený a vytiahnite piest, aby ste injekčnú striekačku naplnili vzduchom v rovnakom objeme ako liek, ktorý sa má použiť.



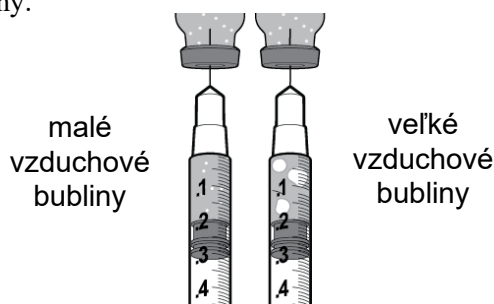
- Odstráňte kryt ihly z injekčnej striekačky. Kryt stiahnite smerom od tela.
- Položte injekčnú liekovku kolmo na rovný povrch. Vezmite injekčnú striekačku a umiestnite ju priamo nad injekčnú liekovku. Ihlou prepichnete stred sivej zátky injekčnej liekovky.



- Zatlačte piest nadol, aby ste vytlačili vzduch z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky.
- Bez toho, aby ste ihlu vytiahli, obráťte injekčnú liekovku hore dnom.
- Uistite sa, že hrot ihly je úplne ponorený v kvapaline lieku a nie vo vzduchu nad kvapalinou.

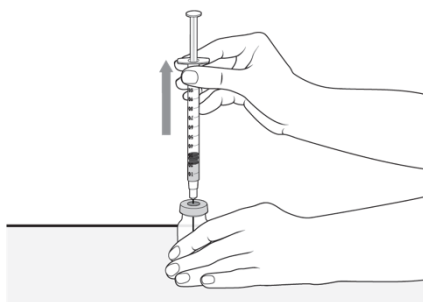


- Pomaly ťahajte piest, aby ste injekčnú striekačku naplnili množstvom lieku, ktoré potrebujete pre svoju dávku. Pri meraní dávky sa uistite, že dieliky odčítate od konca, ktorý je najbližšie k čiernej gumovej zátke.
- Nechajte ihlu v injekčnej liekovke a skontrolujte, či sa v injekčnej striekačke nenachádzajú veľké vzduchové bubliny.



- Ak uvidíte vzduchové bubliny, musíte ich z injekčnej striekačky odstrániť. Postup:

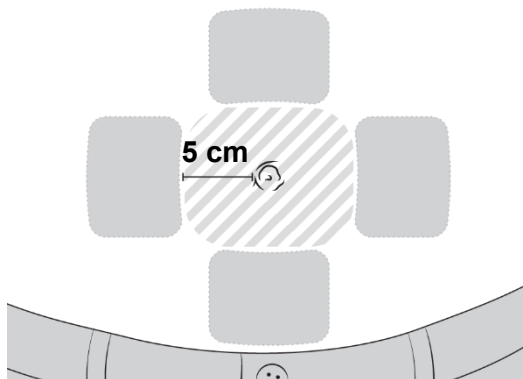
- Jemne poklepte prstami po injekčnej striekačke, až kým vzduchové bubliny nevystúpia do hornej časti injekčnej striekačky.
- Vyprázdňte injekčnú striekačku do injekčnej liekovky.
- Pri novom naplnení injekčnej striekačky dodržiavajte vyššie uvedené kroky. Teraz ťahajte piest pomalšie a uistite sa, hrot ihly je po celý čas úplne ponorený v kvapaline injekčnej liekovky, aby sa znížilo riziko vzniku vzduchových bublín.
- Ak sa už v injekčnej striekačke nenachádzajú žiadne veľké vzduchové bubliny, položte injekčnú liekovku kolmo na tvrdý povrch.
- Jednou rukou podržte injekčnú liekovku a medzi končekmi prstov druhej ruky držte telo injekčnej striekačky. Vytiahnite ihlu priamo hore z injekčnej liekovky.



- Umiestnite injekčnú striekačku na tvrdý povrch a uistite sa, že sa ihla nedotýka povrchu. Nevracajte kryt na ihlu.

Krok 5 Príprava miesta podania injekcie

- V oblasti okolo pupka vyberte miesto na podanie injekcie.
 - Miesto podania injekcie každý deň meňte.
 - Uistite sa, že miesto podania injekcie je vzdialené najmenej 5 cm od pupka.
 - Nepodávajte injekciu do miesta, ktoré je začervenané, opuchnuté alebo podráždené.



- Krúživými pohybmi očistite zvolené miesto na podanie injekcie pomocou druhého tampónu namočeného v alkohole.

Nechajte kožu 10 sekúnd oschnúť.

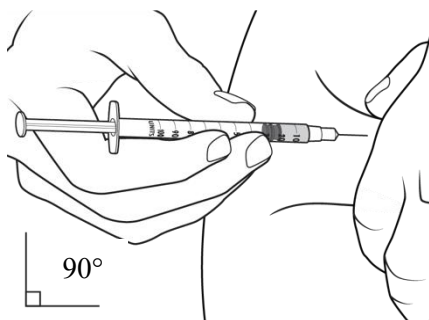
Očisteného miesta sa nedotýkajte, nesaňte ho ani neofukujte.

Krok 6 Podanie lieku IMCIVREE

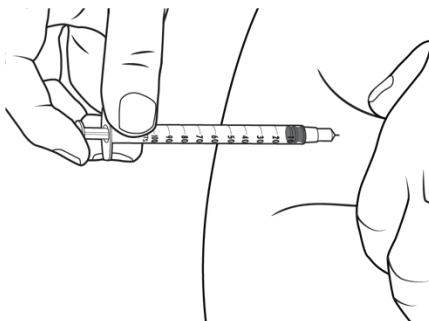
- Uchopte injekčnú striekačku medzi palec a ukazovák ruky, ktorou píšete.
- Medzi palcom a ukazovákom druhej ruky jemne zovrite asi 5 cm kože. Uistite sa, že kožný záhyb držíte dovtedy, kým podanie injekcie nie je dokončené.



- Stred injekčnej striekačky držte v 90° uhle ku koži a vpichnete ihlu do miesta podania injekcie a uistite sa, že ste vpichli celú ihlu.
- Pri vpichovaní ihly piest nedržte ani nestláčajte.



- Držte telo injekčnej striekačky medzi palcom a prostredníkom a ukazovákom pomaly stláčajte piest, aby ste podali liek.



- Po podaní tohto lieku počítajte do 5, aby ste sa uistili, že ste podali celý objem lieku z injekčnej striekačky.
- Uvoľnite kožný záhyb a ihlu vytiahnite.
- Použite gázový tampón na jemné pritlačenie miesta podania injekcie a tampón potom vyhod'te do domáceho odpadu.
- Použitú injekčnú striekačku odhod'te do nádoby na ostré predmety. Nevyhadzujte ju do domáceho odpadu.
- Ak v injekčnej liekovke zostal ešte liek, umiestnite ju späť do škatule a uchovávajte buď v chladničke, alebo na bezpečnom mieste pri teplote nižšej ako 30 °C, kým sa nepoužije na ďalšiu dávku.

Ak použijete viac IMCIVREE, ako máte

Ak vy alebo vaše dieťa použijete viac tohto lieku, ako máte, obráťte sa na svojho lekára.

Ak zabudnete použiť IMCIVREE

Ak zabudnete použiť liek, preskočte dávku a použite ďalšiu dávku v obvyklom čase. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať IMCIVREE

Tento liek je určený na dlhodobé používanie. Ak prestanete používať tento liek, pocit hladu sa môže vrátiť a znižovanie hmotnosti sa môže zastaviť. Uistite sa, že sa riadite režimom dávkovania podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- znamienko na koži
- bolesť hlavy
- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- tmavé oblasti alebo fľaky na koži
- spontánne erekcie penisu
- zvýšené erekcie penisu
- bolesť, podliatina alebo zápal (sčervenanie a/alebo opuch) v mieste podania injekcie
- pocit únavy

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- nadmerný počet eozinofilov, určitého typu bielych krviniek
- pocit depresie
- problémy so spánkom
- zmena sexuálneho vzrušenia
- zvýšená sexuálna túžba
- pocit závratu
- hnačka
- bolesť brucha
- sucho v ústach
- porucha trávenia
- pocit zápchy
- pálenie záhy
- plynatosť
- krvné testy preukazujúce zvýšené hladiny pečeneových enzýmov
- suchá, červená alebo svrbivá koža
- vyrážka
- lézie na koži
- vypadávanie vlasov
- bolesť kĺbov
- bolesť chrbta
- bolesť svalov
- diskomfort v oblasti genitálií u žien
- pocit slabosti
- bolesť

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)

- nepravidelné znamienko na koži
- poruchy chuti
- pocit smädu
- porucha spánku
- nočné mory

- znížená sexuálna túžba
- ospalosť
- migrénová bolesť hlavy
- strata alebo zmena čuchu
- poruchy chuti do jedla
- zmena sfarbenia očného bielka
- závraty
- návaly horúčavy
- zívanie
- výtok z nosa
- kašeľ
- nadúvanie brucha
- nepríjemný pocit v bruchu
- zvýšená tvorba slín
- sčervenanie kože
- línie alebo pruhy na koži
- zvýšené potenie
- nezvyčajná distribúcia tukového tkaniva
- svrbivá vyrážka
- olupujúca sa koža
- zmena farby vlasov
- zmena farby nechtov
- časti kože, ktoré sú tmavšie a hrubšie ako normálne
- bolesť svalov alebo kostí
- svalové kŕče
- bolesť v rukách alebo nohách
- krvné testy preukazujúce zvýšené hladiny svalových enzýmov
- neschopnosť žien dosiahnuť alebo udržať sexuálne vzrušenie
- bolesť, nepohodlie alebo citlivosť v oblasti genitálií
- genitálna porucha u žien
- menštruačné bolesti
- citlivosť na horúčavu alebo chlad
- zimnica

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IMCIVREE

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek sa má uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C do dátumu expirácie uvedenom na škatuli a injekčnej liekovke. Prípadne sa tento liek môže uchovávať pri izbovej teplote, ktorá nie je vyššia ako 30 °C, počas 30 dní alebo do dátumu expirácie podľa toho, čo nastane skôr. Všetky injekčné liekovky (aj otvorené) uchovávajte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom. Po prvom použití injekčnej liekovky ju do 28 dní zlikvidujte.

Tento liek nezmrazujte.

Ak je tento liek vystavený teplotám nad 30 °C nepoužívajte ho a zlikvidujte ho v súlade s miestnymi nariadeniami. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete rozptýlené častice alebo zakalenie.

Na každú injekciu použite vždy novú injekčnú striekačku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMCIVREE obsahuje

- Liečivo je setmelanotid. Každá viacdávková injekčná liekovka obsahuje 10 mg setmelanotidu v 1 ml roztoku.

Ďalšie zložky sú:

- benzylalkohol (pozri časť 2 „IMCIVREE obsahuje benzylalkohol“)
- sodná soľ N-(karbonyl-metoxypolyetylén glykol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfoetanolamínu (mPEG-2000-DSPE)
- karmelóza, sodná soľ (pozri časť 2 „IMCIVREE obsahuje sodík“)
- manitol
- fenol
- edetan disodný (pozri časť 2 „IMCIVREE obsahuje sodík“)
- voda na injekcie
- kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
- hydroxid sodný (na úpravu pH)

Ako vyzerá IMCIVREE a obsah balenia

IMCIVREE je číry, bezfarebný až jemne sfarbený roztok.

Tento liek je k dispozícii v priehľadných sklenených injekčných liekovkách so zátkou a uzáverom, každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml injekčného roztoku.

IMCIVREE je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 viacdávkovú injekčnú liekovku alebo 10 viacdávkových injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.