

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg setmelanotid.

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg setmelanotid i 1 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 ml lösning innehåller 10 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till lätt opalescent, färglös till svagt färgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

IMCIVREE är indicerat för behandling av genetiskt betingad övervikt och kontroll av hunger vid bekräftat Bardet-Biedls syndrom (BBS), bekräftad biallelisk funktionsförlust eller brist på pro-opiomelanokortin (POMC), inklusive PCSK1, eller biallelisk leptinreceptor-brist (LEPR) hos vuxna och barn från och med 2 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

IMCIVREE ska förskrivas och övervakas av läkare med expertis inom övervikt med underliggande genetisk etiologi.

Dosering

Brist på POMC, inklusive PCSK1 och LEPR-brist

Vuxen population och barn över 12 år

För vuxna och barn mellan 12 och 17 år är startdosen 1 mg en gång dagligen genom subkutan injektion i 2 veckor. Om setmelanotid tolereras väl (se avsnitt 4.4) kan dosen ökas efter 2 veckor till 2 mg en gång dagligen genom subkutan injektion (tabell 1). Om doshöjningen inte tolereras kan patienter fortsätta få dosen 1 mg en gång dagligen.

Om ytterligare viktninskning önskas hos vuxna patienter kan dosen ökas till 2,5 mg en gång dagligen genom subkutan injektion. Om dosen om 2,5 mg en gång dagligen tolereras väl kan den ökas till 3 mg en gång dagligen (tabell 1).

Om vikten förblir över 90-percentilen med 2 mg en gång dagligen genom subkutan injektion och ytterligare viktninskning önskas kan dosen ökas till 2,5 mg med en högsta dos på 3 mg en gång dagligen hos patienter mellan 12 och 17 år (tabell 1).

Tabell 1 Dostitrering hos vuxna och pediatrika patienter 12 år eller äldre

Vecka	Daglig dos	Volym att injicera
Vecka 1–2	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 2 mg en gång dagligen tolereras väl	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen
Om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 2,5 mg en gång dagligen tolereras väl	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Pediatrik population (barn 6 till < 12 år)

För patienter i åldern 6 till < 12 år är startdosen 0,5 mg en gång dagligen genom subkutan injektion i 2 veckor. Om dosen tolereras efter 2 veckor kan den ökas till 1 mg en gång dagligen. Om doshöjningen inte tolereras kan pediatrika patienter fortsätta få dosen 0,5 mg en gång dagligen. Om dosen om 1 mg tolereras efter 2 veckor kan den ökas till 2 mg en gång dagligen. Om vikten förblir över 90-percentilen med 2 mg en gång dagligen genom subkutan injektion och ytterligare viktninskning önskas kan dosen ökas till 2,5 mg en gång dagligen (tabell 2).

Tabell 2 Dostitrering för pediatrika patienter från 6 till < 12 år

Vecka	Daglig dos	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 2 mg en gång dagligen tolereras väl	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen

Pediatrik population (barn 2 till < 6 år)

För patienter i åldern 2 till < 6 år ska dostitrering i tabell 3 följas.

För patienter i åldern 2 till < 6 år är startdosen 0,5 mg en gång dagligen genom subkutan injektion i 2 veckor. Om startdosen om 0,5 mg inte tolereras, ska den minskas till 0,25 mg (0,025 ml) en gång dagligen. Fortsatt med dostitrering om dosen på 0,25 mg dagligen tolereras.

Tabell 3 Dostitrering för pediatrika patienter från 2 till < 6 år

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
<20 kg		
Från och med vecka 1	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
20-< 30 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
30-< 40 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
Från och med vecka 5 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 1 mg en gång dagligen tolereras väl)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen
≥ 40 kg		
Vecka 1-2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3-4 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 5-6 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 1 mg en gång dagligen tolereras väl)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen
Vecka 7-8 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 1,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Från och med vecka 9 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 2 mg en gång dagligen tolereras väl)	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen

Förskrivande läkare ska med jämna mellanrum bedöma svaret på behandling med setmelanotid. Hos växande barn ska viktninskningens effekt på tillväxt och mognad utvärderas (se avsnitt 4.4).

Viktninskning och kontroll av hunger förknippad med setmelanotid kan fortsätta så länge som behandlingen fortsätter utan avbrott. Om behandlingen avbryts eller om följsamheten till doseringen inte upprätthålls kommer symptomen på POMC- och LEPR-bristrelaterad övervikt att återkomma.

Bardet-Biedls syndrom

Vuxen population och barn över 16 år

För vuxna och barn i åldern 16 till 17 år ska dositeringen i tabell 4 följas.

Tabell 4 Dostitrering för vuxna och pediatrika patienter 16 år eller äldre

Vecka	Daglig dos	Volym att injicera
Vecka 1-2	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om dosen 2 mg en gång dagligen tolereras väl)	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Om startdosen 2 mg inte tolereras, minska till 1 mg (0,1 ml) en gång dagligen. Om dosen 1 mg en gång dagligen tolereras, fortsatt dositering.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

Pediatrik population (barn i åldern 6 till < 16 år)

För patienter i åldern 6 till < 16 år ska dositeringen i tabell 5 följas.

Tabell 5 Dostitrering för pediatrika patienter från 6 till < 16 år

Vecka	Daglig dos	Volym att injicera
Vecka 1	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 2 (om dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl)	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om dosen 2 mg en gång dagligen tolereras väl)	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Om startdosen 1 mg inte tolereras, minska till 0,5 mg (0,05 ml) en gång dagligen. Om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras, öka dosen till 1 mg en gång dagligen och fortsätt dostitrering.

Pediatrisk population (barn i åldern 2 till < 6 år)

För patienter i åldern 2 till < 6 år ska dostitreringen i tabell 6 följas.

Startdosen för patienter i åldern 2 till < 6 år en 0,5 mg en gång dagligen genom subkutan injektion i 2 veckor. Om startdosen på 0,5 mg inte tolereras, minska den till 0,25 mg (0,025 ml) en gång dagligen. Fortsätt med dostitrering om dosen på 0,25 mg en gång dagligen tolereras.

Tabell 6 Dostitrering för pediatriska patienter från 2 till < 6 år

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
< 20 kg		
Från och med vecka 1	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
20-< 30 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
30-< 40 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 1 mg en gång dagligen tolereras väl)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen
≥ 40 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 5–6 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 1 mg en gång dagligen tolereras väl)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen
Vecka 7–8 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 1,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Från och med vecka 9 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 2 mg en gång dagligen tolereras väl)	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsätt dostitrering.

Förskrivande läkare ska med jämna mellanrum bedöma svaret på behandlingen med setmelanotid. Hos växande barn ska viktninskningens effekt på tillväxt och mognad utvärderas (se avsnitt 4.4).

Viktninskning och kontroll av hunger förknippad med setmelanotid kan fortsätta så länge som behandlingen fortsätter utan avbrott. Om behandlingen avbryts eller om följsamheten till doseringen inte upprätthålls kommer symptomen på övervikt och/eller hunger vid BBS att återkomma.

Missad dos

Om patienten missar en dos ska doseringen en gång dagligen återupptas med den förskrivna dosen vid nästa inplanerade dos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Brist på POMC, inklusive PCSK1, och LEPR-brist

För vuxna och barn i åldern 2 till 17 år med lindrig eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) krävs ingen dosjustering.

För vuxna och barn i åldern 12 till 17 år med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) ska dositeringen i tabell 7 följas.

Tabell 7 Dostitrering för vuxna och pediatrika patienter 12 år eller äldre med allvarligt nedsatt njurfunktion

Vecka	Daglig dos	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 2 mg en gång dagligen tolereras väl	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen
Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 2,5 mg en gång dagligen tolereras väl	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Om startdosen 0,5 mg inte tolereras, minska till 0,25 mg (0,025 ml) en gång dagligen. Om dosen 0,25 mg en gång dagligen tolereras, fortsatt dositering.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

För patienter i åldern 6 till < 12 år med allvarligt nedsatt njurfunktion, ska dositering i tabell 8 följas.

Tabell 8 Dostitrering för pediatrika patienter från 6 till < 12 år med allvarligt nedsatt njurfunktion

Vecka	Daglig dos	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om dosen 0,25 mg en gång dagligen tolereras väl)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen

Om startdosen 0,25 mg inte tolereras ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

Setmelanotid har inte studerats på patienter i åldern 2 till < 6 år med allvarligt nedsatt njurfunktion. Dostitrering ska vägledas av tolerabilitet (tabell 9) och patienterna ska övervakas noggrant. .

Tabell 9 Dostitrering för pediatrika patienter från 2 till < 6 år med allvarligt nedsatt njurfunktion

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
< 20 kg		
Från och med vecka 1	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
20-< 30 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,25 mg tolereras väl)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
30-< 40 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,25 mg en gång dagligen tolereras väl)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
≥40 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,25 mg en gång dagligen tolereras väl)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 5–6 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 7 och framåt (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 1 mg en gång dagligen tolereras väl)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen

Om startdosen 0,25 mg inte tolereras ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dostitrering.

Setmelanotid har inte studerats hos patienter med njursjukdom i slutstadiet. Setmelanotid ska inte ges till patienter med njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 5.2).

Bardet-Biedls syndrom

För vuxna och barn i åldern 2 till 17 år med lindrig till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) krävs ingen dosjustering.

För vuxna och barn i åldern 16 till 17 år med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) ska dostitreringen i tabell 10 följas.

Tabell 10 Dostitrering till vuxna och pediatrika patienter 16 år eller äldre med allvarligt nedsatt njurfunktion

Vecka	Daglig dos	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 1 mg	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen

en gång dagligen tolereras väl		
Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 2 mg en gång dagligen tolereras väl	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen
Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 2,5 mg en gång dagligen tolereras väl	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Om startdosen 0,5 mg inte tolereras, minska till 0,25 mg (0,025 ml) en gång dagligen. Om dosen 0,25 mg en gång dagligen tolereras, fortsatt dositering.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

För patienter i åldern 6 till < 16 år med allvarligt nedsatt njurfunktion, ska dositeringen i tabell 11 följas.

Tabell 11 Dositering för pediatrika patienter från 6 till < 16 år med allvarligt nedsatt njurfunktion

Vecka	Daglig dos	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om dosen 0,25 mg en gång dagligen tolereras väl)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om dosen 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Om kliniskt svar är otillräckligt och dosen 1 mg en gång dagligen tolereras väl	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen

Om startdosen 0,25 mg inte tolereras ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsatt dositering.

Setmelanotid har inte studerats på patienter i åldern 2 till < 6 år med allvarligt nedsatt njurfunktion. Dositeringen ska vägledas av tolerabilitet (tabell 12) och patienterna ska övervakas noggrant.

Tabell 12 Dositering för pediatrika patienter från 2 till < 6 år med allvarligt nedsatt njurfunktion

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
< 20 kg		
Från och med vecka 1	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
20–< 30 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,25 mg tolereras väl)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
30–< 40 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,25 mg en gång dagligen tolereras väl)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
≥ 40 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,25 mg en gång dagligen tolereras väl)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 5–6 (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 0,5 mg en gång dagligen tolereras väl)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 7 och framåt (om det kliniska svaret är otillräckligt och dosen om 1 mg en gång dagligen tolereras väl)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen

Om startdosen 0,25 mg inte tolereras ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om en efterföljande dos inte tolereras, minska till den föregående dosnivån. Om den minskade dosen tolereras, fortsätt dositering.

Setmelanotid har inte studerats hos patienter med njursjukdom i slutstadiet. Setmelanotid ska inte ges till patienter med njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Setmelanotid har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Setmelanotid ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population (< 2 år)

Säkerhet och effekt för setmelanotid för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Även om inga tydliga åldersrelaterade skillnader har observerats, är data som erhållits från äldre patienter inte tillräckliga för att fastställa om de svarar annorlunda än yngre patienter. Det finns inget som indikerar att någon särskild försiktighet krävs vid behandling av en äldre population (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Avsett för subkutan användning.

Setmelanotid ska injiceras en gång dagligen vid dagens början (för att maximera hungerminskningen under vakenhetsperioden), oavsett vilken tid måltider intas.

Setmelanotid ska injiceras subkutant i buken genom att växla bukområde varje dag.

Innan behandlingen inleds ska hälso- och sjukvårdspersonal träna patienterna i korrekt injektionsteknik för att minska risken för administreringsfel såsom nålstick och ofullständig dosering. Se bipacksedeln för fullständiga administreringsanvisningar med illustrationer.

Setmelanotid ska administreras med hjälp av sprutor med de volymer och nålstorlekar som visas i tabell 13.

Tabell 13 Administreringsprutor och nålstorlek per setmelanotiddos

Setmelanotiddos	Spruta	Nålens grovlek och längd
För doser på: 0,25 mg (0,025 ml eller 2,5 enheter) en gång dagligen	0,3 ml spruta med gradering i dossteg om 0,5 (halva) enheter	29 till 31 gauge 6 till 13 mm nål
För doser på: 0,5 mg till 3 mg (0,05 ml till 0,3 ml) en gång dagligen	1 ml spruta med gradering i dossteg om 0,01 ml	28 till 29 gauge 6 till 13 mm nål

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om hur IMCIVREE ska hanteras

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hudövervakning

Setmelanotid kan på grund av sin farmakologiska effekt leda till generaliserad ökad hudpigmentering och mörkfärgning av befintliga nevus (se avsnitt 4.8 och 5.1). Helkroppsundersökningar av huden ska utföras årligen för att övervaka befintliga och nya pigmenterade hudlesioner före och under behandling med setmelanotid.

Övervakning av hjärtfrekvens och blodtryck

Hjärtfrekvens och blodtryck ska övervakas som del av klinisk standardpraxis vid varje läkarbesök (minst var 6:e månad) för patienter som behandlas med setmelanotid.

Förlängd erektion

Spontana erektioner har rapporterats i kliniska prövningar med setmelanotid (se avsnitt 4.8). Patienter som har en erektion som varar längre än 4 timmar bör instrueras att söka akutvård för potentiell behandling av priapism.

Depression

I kliniska prövningar har depression rapporterats hos patienter som behandlades med setmelanotid (se avsnitt 4.8).

Patienter med depression ska övervakas vid varje läkarbesök under behandling med IMCIVREE. Om patienter får självmordstankar eller självmordsbeteende bör man överväga att avbryta IMCIVREE.

Pediatrik population

Förskrivande läkare ska med jämna mellanrum bedöma svaret på behandling med setmelanotid. Hos växande barn ska viktminskningens effekt på tillväxt och mognad utvärderas. Förskrivande läkare ska övervaka tillväxten (längd och vikt) med hjälp av ålders- och könsanpassade tillväxtkurvor.

Hjälpämnen

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 10 mg bensylalkohol i varje ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Det finns en ökad risk för ansamling av bensylalkohol hos små barn (yngre än 3 år). Patienter i åldern 2 år ska övervakas för tecken på metabolisk acidosis (takykardi, snabb andning, förvirring) under behandlingen.

Gravida eller ammande patienter bör informeras om den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol, som kan ansamlas över tid och orsaka metabolisk acidosis.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av den potentiella risken med hjälpämnet bensylalkohol som kan ansamlas över tid och orsaka metabolisk acidosis (se även avsnitt 4.2).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, det vill säga det är i princip "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

In vitro-studier visade att setmelanotid har låg potential för farmakokinetiska interaktioner relaterade till transportörer av cytokrom P450 (CYP) och plasmaproteinbindning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av setmelanotid hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. Administrering av setmelanotid till dräktiga kaniner resulterade dock i sänkt maternellt födointag som ledde till embryo-fetala effekter (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd bör IMCIVREE inte sättas in till kvinnor som är eller försöker att bli gravida eftersom viktnedgång under graviditeten kan leda till fosterskada.

Om en patient som tar setmelanotid har nått en stabil kroppsvikt och blir gravid bör man överväga att fortsätta behandling med setmelanotid eftersom det inte fanns några belägg för teratogenicitet i de icke-kliniska uppgifterna. Om en patient som tar setmelanotid och fortsätter att gå ner i vikt blir gravid så bör setmelanotid antingen avbrytas eller dosen minskas samtidigt som den rekommenderade viktökningen under graviditeten övervakas. Den behandlande läkaren bör noga övervaka kroppsvikten under graviditeten hos en patient som tar setmelanotid.

Patienter som är gravida ska informeras om den potentiella risk som är förenad med hjälpämnet bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om setmelanotid utsöndras i bröstmjölk hos människa. En icke-klinisk studie visade att setmelanotid utsöndras i mjölken hos digivande råttor. Inga bestämbara koncentrationer av setmelanotid spårades i plasma från diande ungar (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med IMCIVREE ska avbrytas/avstås från, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot behandlingens nytta för modern.

Patienter som ammar ska informeras om den potentiella risk som är förenad med hjälpämnet bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

Det finns inga data från människor om effekten av setmelanotid på fertiliteten. Djurstudier tydde inte på skadliga effekter med avseende på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

IMCIVREE har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är hyperpigmenteringsstörningar (67 procent), reaktion vid injektionsstället (46 procent), illamående (36 procent), och huvudvärk (20 procent).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar som observerats i kliniska prövningar visas i nedanstående lista efter organsystem och frekvens, enligt MedDRA:s konvention om frekvens definierat som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$).

Tabell 14 Biverkningar

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens		
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hyperpigmenteringsstörningar ^a	Pruritus, hudutslag, torr hud, hudlesion, alopeci	Erytem, hudbristningar, hyperhidros, förvärvad lipodystrofi, urtikaria, hudexfoliation
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektionsstället ^a , utmattnings	Asteni, smärta	Temperaturintolerans, frossa,
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Diarré, buksmärta, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, obehag i buken, gastroesofageal refluxsjukdom	Tandköttssmissfärgning, uppspänd buk, salivhypersekretion, väderspänning (flatulens)
Lever och gallvägar			Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin i blod, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt leverenzym, förhöjt alkaliskt fosfat i blod
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens, migrän, parosmi, dysgeusi

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens		
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Spontan erektion ^b , ökad erektion ^b	Vulvovaginalt obehag ^c	Störning av kvinnlig sexuell upphetsningsreaktion, genitalt obehag, kvinnlig genital störning, genital hyperestesi, dysmenorré ^c
Psykiska störningar		Depression, insomni, störd sexuell upphetsning, ökad libido	Sömnstörning, mardrömmar, minskad libido
Neoplasmer; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Melanocytnevus		Dysplastiskt nevus
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, myalgi, muskelkramper	Artralgi, muskuloskeletal bröstsmärta, smärta i extremiteter, förhöjt kreatinfosfokinas i blod
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta	Gäspning, rinorré
Ögon			Skleral missfärgning
Blodkärl			Blodvallning
Öron- och balansorgan			Vertigo
Metabolism och nutrition			Aptitrubbing, törst

^a Grupperad term (se "Beskrivning av utvalda biverkningar" för en fullständig lista över berörda termer).

^b Gäller endast män.

^c Gäller endast kvinnor.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället sågs hos 46 procent av patienterna som behandlades med setmelanotid. De vanligaste reaktionerna på injektionsstället var erytem på injektionsstället (28 procent), klåda på injektionsstället (21 procent), induration på injektionsstället (16 procent) och smärta på injektionsstället (16 procent). Dessa reaktioner var vanligtvis lindriga, kortvariga, och varken progredierade eller föranledde behandlingsavbrott. Reaktioner på injektionsstället innefattar de injektionsplatsassocierade händelserna erytem, pruritus, ödem, smärta, induration, blåmärken, svullnad, blödning, överkänslighet, hematom, knuta, missfärgning, irritation, värme, hypertrofi och urtikaria.

Hyperpigmenteringsrubbingar

Mörkfärgning av huden sågs hos 67 procent av patienterna som behandlades med setmelanotid. Detta inträffade i allmänhet inom 2 till 3 veckor efter behandlingens inledning, fortsatte under hela behandlingen, och försvann när behandlingen sattes ut. Denna mörkfärgning av huden är mekanismbaserad, och en följd av stimulering av MC1-receptorn. Hyperpigmenteringsstörningar innefattar hyperpigmentering av huden, missfärgning av huden, fräckar, hårfärgsförändringar, lentigo, makula, nagelmissfärgning, melanodermi, pigmenteringsstörning, solar lentigo, acanthosis nigricans,

café au lait-fläckar, nagelpigmentering, pigmenterad läpp, tungpigmentering, gingival hyperpigmentering och oral pigmentering.

Gastrointestinal störning

Illamående och kräkningar rapporterades hos 36 procent respektive 16 procent av patienterna som behandlades med setmelanotid. Illamående och kräkningar inträffade i allmänhet vid behandlingens inledning (inom den första månaden), var lindrig och inte föranledde behandlingsavbrott. Dessa effekter var övergående och påverkade inte efterlevnaden med de rekommenderade dagliga injektionerna.

Erektioner

Spontan erektion och ökad erektion rapporterades hos 16 procent respektive 14 procent av de manliga patienter som behandlades med setmelanotid; ingen av dessa patienter rapporterade förlängda erektioner (längre än 4 timmar) som krävde akut medicinsk utvärdering (se avsnitt 4.4). Denna effekt kan bero på neural stimulering av typ 4 melanokortinreceptorer (MC4).

Immunogenicitet

På grund av de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller proteiner eller peptider kan patienter utveckla antikroppar efter behandling med setmelanotid. Ingen snabb nedgång sågs av koncentrationerna av setmelanotid som skulle kunna tyda på närvaro av antikroppar mot läkemedel. I kliniska prövningar (RM-493-012 och RM-493-015) låg andelen vuxna och pediatrika patienter med POMC- eller LEPR-brist som screenades positiva för antikroppar mot setmelanotid på 68 procent (19 av 28), och 32 procent screenades negativa. För de 68 procent av patienterna som screenades positiva för antikroppar mot setmelanotid kunde inga säkra slutsatser dras för antikroppar mot setmelanotid i den bekräftande analysen.

Cirka 13 procent av vuxna och pediatrika patienter i åldern 6 till < 18 år med LEPR-brist (3 patienter) bekräftades vara positiva för antikroppar mot alfa-MSH vilka klassificerades som av låg titer och ej bestående. Av dessa 3 patienter (13 procent) testades 2 positiva efter behandling med IMCIVREE och 1 var positiv före behandling. Ingen av patienterna med POMC-brist bekräftades ha antikroppar mot alfa-MSH.

En pediatrik BBS-patient ≥ 12 år bekräftades vara positiv för anti-läkemedelsantikroppar mot setmelanotid med en mycket låg titer.

Pediatrik population

Totalt 221 pediatrika patienter (n=12 i åldern 2 till < 6 år; n=72 i åldern 6 till < 12 år, n=137 i åldern 12 till < 18 år) har exponerats för setmelanotid, inräknat 21 pediatrika patienter med POMC- eller LEPR-bristrelaterad övervikt som deltog i de pivotala kliniska prövningarna (n=7 i åldern 2 till < 6 år; n=6 i åldern 6 till < 12 år, n=8 i åldern 12 till < 18 år) och 33 pediatrika patienter med BBS (n=5 i åldern 2 till < 6 år; n=8 i åldern 6 till < 12 år, n=20 i åldern 12 till < 18 år). Hos de vuxna och pediatrika populationerna sågs samma frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symptomen på en överdosering av setmelanotid kan vara illamående och erektion. I händelse av en överdosering ska lämplig understödjande behandling inledas enligt patientens kliniska tecken och symtom. Vid en överdos ska blodtrycket och hjärtfrekvensen regelbundet övervakas under 48 timmar eller så lång tid som är kliniskt relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiobesitasmedel, exkl. dietprodukter, antiobesitasmedel, centralt verkande, ATC-kod: A08AA12

Verkningsmekanism

Setmelanotid är en selektiv MC4 receptoragonist. MC4-receptorer i hjärnan är involverade i regleringen av hunger, mättnad och energiförbrukning. Vid genetiska former av övervikt associerade med en otillräcklig aktivering av MC4-receptorn tros setmelanotid återupprätta aktiviteten hos MC4-receptorns reaktionsväg för att minska hungern och främja viktninskning genom att sänka intaget av kalorier och öka energiförbrukningen.

Farmakodynamiska effekter

Pigmentering av huden

Setmelanotid är en selektiv MC4 receptoragonist med lägre aktivitet vid melanokortin 1-receptorn (MC1). MC1-receptorn uttrycks i melanocyter, och aktivering av denna receptor leder till ackumulering av melanin och ökad pigmentering av huden oberoende av ultraviolett ljus (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Klinisk effekt och säkerhet

Brist på POMC, inklusive PCSK1, och LEPR-brist

Säkerhet och effekt för setmelanotid för behandling av POMC- och LEPR-bristrelaterad övervikt fastställdes i två identiskt utformade, 1-åriga öppna pivotala studier, var och en med en dubbelblind, placebokontrollerad karenstid:

- I studie 1 (RM-493-012) registrerades patienter som var minst 6 år gamla med genetiskt bekräftad POMC-bristrelaterad övervikt (inräknat PCSK1).
- I studie 2 (RM-493-015) registrerades patienter som var minst 6 år gamla med genetiskt bekräftad LEPR-bristrelaterad övervikt.

I båda studierna hade vuxna patienter en kroppsmasseindex (BMI) på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Vikten hos barn var ≥ 95 -percentilen bedömt av tillväxtkurva.

Dositrering skedde över en 2- till 12-veckors period, följt av en 10-veckors öppen behandlingsperiod. Patienter som uppnådde en viktninskning på minst 5 kg (eller en viktninskning på minst 5 procent om kroppsvikten vid baslinjen var $< 100 \text{ kg}$) vid slutet av den öppna behandlingsperioden fortsatte in i en dubbelblind, placebokontrollerad karenstid som varade i 8 veckor (4-veckors placebobehandling och 4-veckors behandling med setmelanotid). Efter karensperioden återupptog patienterna återigen aktiv behandling med setmelanotid vid terapeutisk dos i upp till 32 veckor. Tjugoen patienter (10 i studie 1 och 11 i studie 2) har behandlats under minst 1 år och ingår i effektanalyserna.

Kompletterande stödande data samlades in i en prövarledd studie och en pågående förlängningsstudie.

Studie 1 (RM-493-012)

I studie 1 uppfyllde 80 procent av patienterna med POMC-bristrelaterad övervikt det primära effektmåttet, och uppnådde en viktninskning på ≥ 10 procent efter 1 års behandling med setmelanotid och 50 procent av patienterna med POMC-bristrelaterad övervikt uppnådde en för definierad kliniskt meningsfull förbättring på ≥ 25 procent av hungerpoängen från baslinjen vid 1 år (tabell 15).

Statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen för kroppsvikt på 25,6 procent rapporterades för studie 1. Förändringar i hunger bedömdes med hjälp av ett frågeformulär som fylldes i av patienten och vårdgivare varje dag för ”mest hunger de senaste 24 timmarna” vid 1 år för patienter ≥ 12 år. Statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen för hunger som ett veckogenomsnitt de senaste 24 timmarna på 27,1 procent rapporterades för studie 1 (tabell 16).

När behandling med setmelanotid avbröts hos patienter som gått ned i vikt under den öppna 10-veckorsperioden, gick dessa patienter upp i vikt (figur 1) och de genomsnittliga hungerpoängen ökade under den 4 veckor långa placebobehandlingen.

Tabell 15 Andel patienter som fick en minst 10-procentig viktminskning och andelen patienter som fick en minst 25-procentig förbättring av daglig hunger från baslinjen vid 1 år i studie 1

Parameter	Statistik	
Patienter som fick en minst 10-procentig viktminskning vid 1 år (N=10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90 % KI	(49,31 %, 96,32 %)
	P-värde ²	< 0,0001
Patienter som fick en minst 25-procentig hungerförbättring från baslinjen vid 1 år (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % KI	(19,29; 80,71)
	P-värde ¹	0,0004

Obs! I analysen ingår patienter som fick minst 1 dos av studieläkemedlet och hade minst 1 baslinjebedömning.

1 Från Clopper–Pearsons (exakta) metod

2 Test av nollhypotes: andel = 5 %

Tabell 16 Procentandel förändring från baslinjen i vikt och hunger vid 1 år i studie 1

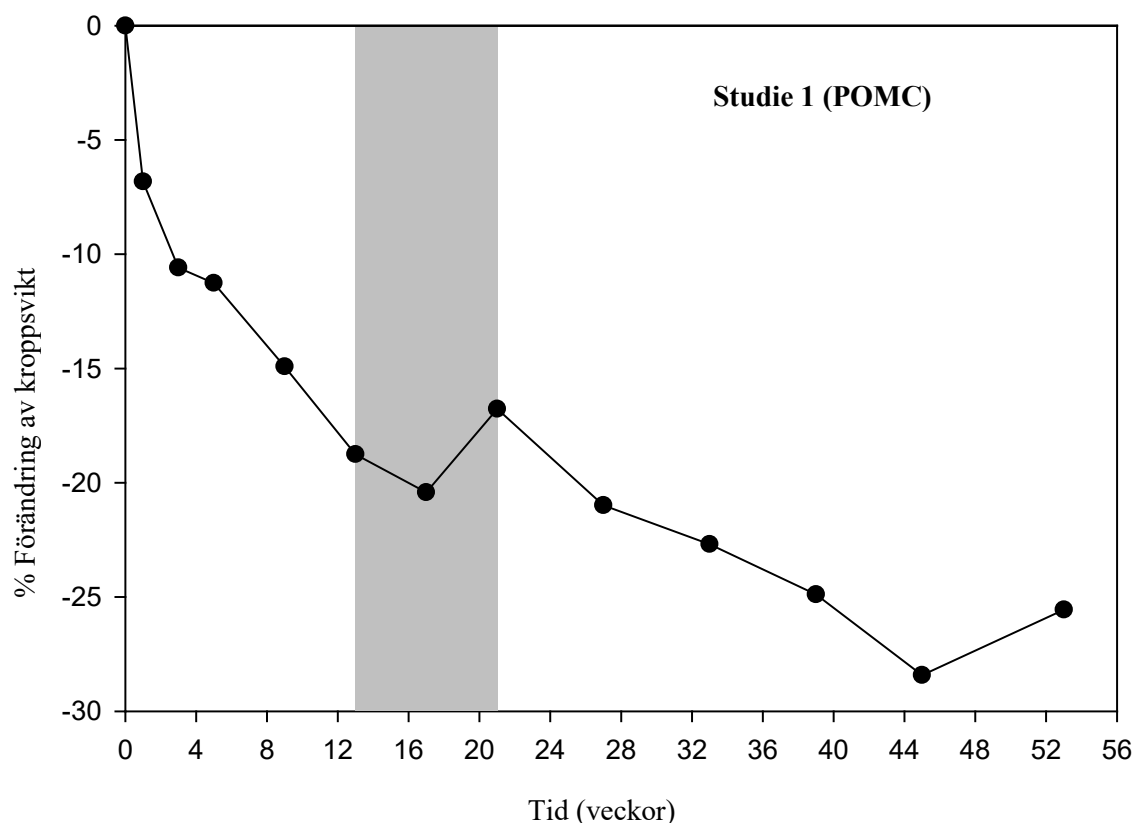
Parameter	Statistik	Kroppsvikt (kg) (N=9)	Hungerpoäng ¹ (N=7)
Baslinje	Medelvärde (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Medianvärde	114,7	8,0
	Min, Max	55,9; 186,7	7, 9
1 år	Medelvärde (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Medianvärde	82,7	6,0
	Min, Max	54,5; 121,8	3, 8
Procentuell förändring från baslinjen till 1 år (%)	Medelvärde (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Medianvärde	-27,3	-14,29
	Min, Max	-35,6; -2,4	-72,2; -1,4
	LS-medelvärde	-25,39	-27,77
	90 % KI	(-28,80; -21,98)	(-40,58; -14,96)
	P-värde	< 0,0001	0,0005

Obs! I denna analys ingår patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet, hade minst en baslinjebedömning och uppvisade en viktminskning på ≥ 5 kg (eller 5 procent av kroppsvikten om vikten var < 100 kg vid baslinjen) under den 12 veckor långa öppna behandlingsperioden och fortsatte in i den dubbelblinda, placebokontrollerade karenstiden.

¹ Hunger varierar från 0 till 10 på en skala av Likert-typ; 0 = inte alls hungrig och 10 = maximalt hungrig.

Hungerpoängen skrevs ner dagligen i en dagbok och omvandlades till genomsnittsvärden för att beräkna en veckopoäng för analys.

Figur 1 Procentuell kroppsviktsförändring från baslinjen vid besök (Studie 1 [N=9])



Studie 2 (RM-493-015)

I studie 2 uppfyllde 46 procent av patienterna med LEPR-bristrelaterad övervikt det primära effektmåttet, och uppnådde en viktninskning på ≥ 10 procent efter 1 års behandling med setmelanotid och 73 procent av patienterna med LEPR-bristrelaterad övervikt uppnådde en för definierad kliniskt meningsfull förbättring på ≥ 25 procent av hungerpoängen från baslinjen vid 1 år (tabell 17).

Statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen för kroppsvikt på 12,5 procent rapporterades för studie 2. Förändringar i hunger bedömdes med hjälp av ett frågaformulär som fylldes i av patienten och vårdgivare varje dag för "mest hunger de senaste 24 timmarna" vid 1 år för patienter ≥ 12 år. Statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen för hunger som ett veckogenomsnitt de senaste 24 timmarna på 43,7 procent rapporterades för studie 2 (tabell 18).

När behandling med setmelanotid avbröts sattes hos patienter som gått ned i vikt under den öppna 10-veckorsperioden, gick dessa patienter upp i vikt (figur 2) och de genomsnittliga hungerpoängen ökade under den 4 veckor långa placebobehandlingen.

Tabell 17 Andel patienter som fick en minst 10-procentig viktninskning och andelen patienter som fick en minst 25-procentig förbättring av daglig hunger från baslinjen vid 1 år i studie 2

Parameter	Statistik	
Patienter som fick en minst 10-procentig viktninskning vid 1 år (N=11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % KI	(19,96 %, 72,88 %)
	P-värde ²	0,0002
Patienter som fick en minst 25-procentig hungerförbättring från baslinjen vid 1 år (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % KI	(43,56; 92,12)
	P-värde ¹	< 0,0001

Obs! I analysen ingår patienter som fick minst 1 dos av studieläkemedlet och hade minst 1 baslinjebedömning.

1 Från Clopper–Pearsons (exakta) metod

2 Test av nollhypotes: andel = 5 %

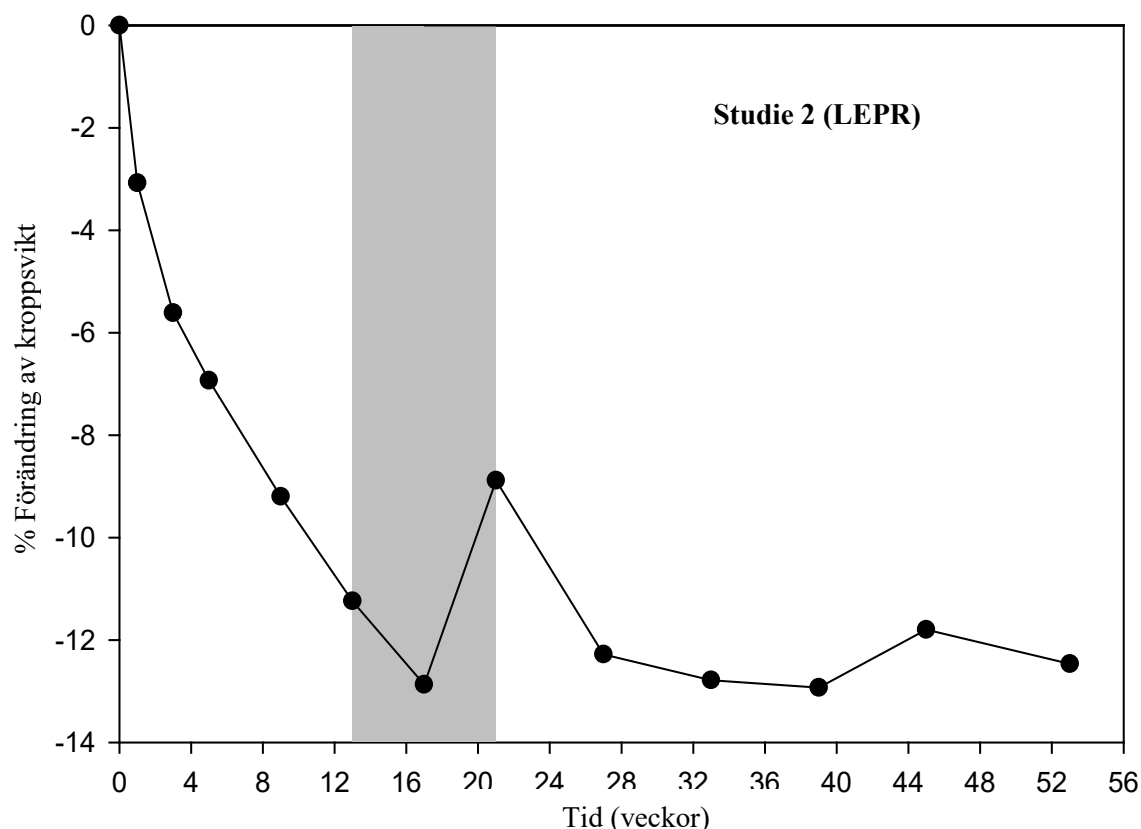
Tabell 18 Procentandel förändring från baslinjen i vikt och hunger vid 1 år i studie 2

Parameter	Statistik	Kroppsvikt (kg) (N=7)	Hungerpoäng ¹ (N=7)
Baslinje	Medelvärde (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Medianvärde	120,5	7,0
	Min, Max	89,4; 170,4	6, 8
1 år	Medelvärde (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Medianvärde	104,1	3,0
	Min, Max	81,7; 149,9	2, 8
Procentuell förändring från baslinjen till 1 år (%)	Medelvärde (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Medianvärde	-15,3	-52,7
	Min, Max	-23,3; 0,1	-67, 0
	LS-medelvärde	-12,47	-41,93
	90 % KI	(-16,10; -8,83)	(-54,76; -29,09)
	P-värde	< 0,0001	< 0,0001

Obs! I denna analys ingår patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet, hade minst en baslinjebedömning och uppvisade en viktninskning på ≥ 5 kg (eller 5 procent av kroppsvikten om vikten var < 100 kg vid baslinjen) under den 12 veckor långa öppna behandlingsperioden och fortsatte in i den dubbelblinda, placebokontrollerade karenstiden.

¹ Hunger varierar från 0 till 10 på en skala av Likert-typ; 0 = inte alls hungrig och 10 = maximalt hungrig. Hungerpoängen skrevs ner dagligen i en dagbok och omvandlades till genomsnittsvärden för att beräkna en veckopoäng för analys.

Figur 2 Procentuell kroppsviktsförändring från baslinjen vid besök (Studie 2 [N=7])



Bardet-Biedls syndrom

Studie 3 (RM-493-023)

Säkerhet och effekt för IMCIVREE för behandling av patienter i åldern 6 år och äldre med övervikt på grund av BBS utvärderades i en 1-årig klinisk studie med placebokontrollerad period på 14 veckor (studie 3 [RM-493-023]). Studien inkluderade patienter i åldern 6 år och äldre med övervikt och BBS. Vuxna patienter hade ett BMI på ≥ 30 kg/m². Pediatriska patienter hade ett BMI ≥ 97 -percentilen för ålder och kön enligt bedömningar av tillväxtkurva.

Lämpliga patienter fick delta i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad behandlingsperiod på 14 veckor (period 1) följt av en öppen behandlingsperiod på 38 veckor (period 2) i vilken alla patienter fick setmelanotid. För att hålla studien blindad under period 2 utfördes dositering till en fast dos på 3 mg under de första 2 veckorna under både period 1 och period 2. Trettiofyra patienter har behandlats i minst 1 år och ingår i effektanalyserna.

I studie 3 uppfyllde 35,7 % av patienterna med BBS i åldern ≥ 12 år och 46,7 % av patienterna med BBS i åldern ≥ 18 år det primära effektmåttet och uppnådde en viktninskning på ≥ 10 procent efter 1 års behandling med setmelanotid (tabell 19). Effekten av IMCIVREE på kroppsvikt hos patienter som av prövaren bedömdes ha kognitiv nedsättning liknade den hos patienter som inte bedömdes ha kognitiv nedsättning.

I studie 3 resulterade ~52 veckors behandling med setmelanotid till kliniskt betydande minskningar i BMI Z-poäng hos 100 % av BBS-patienterna i åldern < 12 år, med konsekventa resultat observerade hos patienter ≥ 12 och < 18 år. Hos patienter i åldern < 18 år var den genomsnittliga minskningen från baslinjen i BMI Z-poäng 0,75 och den genomsnittliga minskningen från baslinjen i procent för 95-percentilen för BMI för ålder och kön var 17,3 %.

Patienter 12 år och äldre som kunde självrapportera sin hunger, noterade daglig maximal hunger i en dagbok, som därefter bedömdes med frågeformuläret ”Daily Hunger Questionnaire Item 2”. Hunger bedömdes på en 11-poängsskala från 0 (”inte alls hungrig”) till 10 (”maximalt hungrig”). Statistiskt signifikanta och kliniskt betydelsefulla genomsnittliga procentuella minskningar från baslinjen vid 1 år av största/värsta hunger på 30,5 % rapporterades i studie 3 (tabell 20).

Tabell 19: Kroppsvikt (kg) – andel av alla patienter, patienter med BBS i åldern ≥ 12 år och patienter med BBS i åldern ≥ 18 år som fick en minst 10-procentig viktninskning från baslinjen vid 1 år (studie 3 [hela analyssetet])

Parameter	Statistik ¹	Patienter ≥ 12 år	Patienter ≥ 18 år
Patienter som fick minst 10-procentig viktninskning vid år 1	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95 % KI ¹	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	P-värde	0,0002	0,0003

¹ Uppskattad %, 95 % konfidensintervall och p-värde baserat på Rubins regel. P-värde är ensidigt och jämfört med $\alpha=0,025$.

Tabell 20: Dagliga hungerpoäng – förändring från baslinjen vid 1 år hos alla patienter och patienter med BBS i åldern ≥ 12 år (studie 3 [hela analyssetet])

Tidpunkt	Statistik	Patienter ≥ 12 år
Baslinje	N	14
	Medelvärde (SD)	6,99 (1,893)
	Median	7,29
	Min., max.	4,0, 10,0
Vecka 52	N	14
	Medelvärde (SD)	4,87 (2,499)
	Median	4,43
	Min., max.	2,0, 10,0
Förändring vid vecka 52	N	14
	Medelvärde (SD)	-2,12 (2,051)
	Median	-1,69
	Min., max.	-6,7, 0,0
	95 % KI ¹	-3,31, -0,94
	p-värde ¹	0,0010
% Förändring vid vecka 52	N	14
	Medelvärde (SD)	-30,45 (26,485)
	Median	-25,00
	Min., max.	-77,0, 0,0
	95 % KI ¹	-45,74, -15,16
	p-värde ¹	0,0004

Förkortningar: KI=konfidensintervall; Max=maximum; Min=minimum; SD=standardavvikelse.

¹ 95 % KI och p-värde är baserat på Rubins regel; p-värde är ensidigt.

Anm. Baslinje är den senaste bedömningen före insättning av setmelanotid i båda studierna.

Anm. ”Daily Hunger Questionnaire” ges inte till patienter < 12 år eller till patienter med kognitiv nedsättning enligt provarens bedömning.

Effekten av IMCIVREE på viktninskning stöddes av generella numeriska förbättringar av kardiometabola parametrar, såsom blodtryck, lipider, glykemiska parametrar och midjemått.

Pediatrisk population

Studie 4 (RM-493-033)

Säkerhet och effekt för setmelanotid för behandling av patienter i åldern 2 till < 6 år med övervikt på grund av POMC- eller LEPR-brist eller BBS bedömdes i en 1-årig, öppen, icke-kontrollerad studie (studie 4 [RM-493-033]). Studien registrerade patienter i åldern 2 till < 6 år med BMI $\geq$ 97-percentilen för ålder och kön enligt bedömningar av tillväxtkurva och en kroppsvikt på minst 15 kg vid baslinjen.

Lämpliga patienter deltog i studien och fick setmelanotid. Tolv patienter deltog i studien och ingår i effektanalyserna. Med tanke på studiens utformning och det lilla samplet måste effektsresultaten övervägas noggrant.

I studie 4 uppfyllde 85,7 % av patienter med övervikt p.g.a. POMC- eller LEPR-brist och 80,0 % av patienter med BBS det primära effektmåttet och uppnådde en minskning av BMI Z-poängen med $\geq$ 0,2 efter 1 års behandling med setmelanotid (tabell 21). Den genomsnittliga förändringen av BMI i procent från baslinjen till vecka 52 var -25,597 % för patienter med övervikt p.g.a. POMC- eller LEPR-brist och -9,719 % för patienter med BBS (tabell 22).

Tabell 21 BMI Z-poäng – andel av alla patienter, patienter med övervikt p.g.a. POMC- eller LEPR-brist, patienter med BBS i åldern 2 till < 6 år som uppnådde en minskning av BMI Z-poängen med minst 0,2 från baslinjen vid 1 år (studie 4 [säkerhetspopulation])

Parameter	Statistik ¹	Patienter med POMC eller LEPR (n=7)	Patienter med BBS (n=5)	Sammanlagt (N=12)
Patienter som uppnådde en minskning av BMI Z-poängen med minst 0,2 vid år 1	N	6	4	10
	%	85,7	80,0	83,3
	95 % KI ¹	(54,1, 100)	(28,4, 99,5)	(58,7, 99,8)

¹ Tvåsidigt 95 % KI beräknades med Clopper-Pearson-metoden.

Tabell 22 Förändring av BMI i procent från baslinjen vid 1 år (studie 4 [säkerhetspopulation])

Parameter	Statistik	Patienter med POMC eller LEPR (n=7)	Patienter med BBS (n=5)	Sammanlagt (N=12)
		%	%	%
Baslinje	N	7	5	12
	Medelvärde (SD)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Median	32,196	22,986	28,670
	Min, Max	25,99, 42,54	19,31, 29,04	19,31, 42,54
Egentlig förändring från baslinje till 1 år	N	6	5	11
	Medelvärde (SD)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Median	-9,237	-2,191	-4,940
	Min, Max	-11,16, -2,65	-4,94, 0,58	-11,16, 0,58
Förändring i procent från baslinje till 1 år (%)	N	6	5	11
	Medelvärde (SD)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	95 % CI ¹	(-37,66, -13,54)	(-20,69, 1,26)	(-27,04, -9,72)
	Median	-23,237	-8,978	-21,624
	Min, Max	-39,28, -8,24	-21,62, 2,54	-39,28, 2,54

¹ Tvåsidigt 95 % KI beräknades med students t-fördelning.

I studie 4 ledde ~52 veckors behandling med setmelanotid till en kliniskt meningsfull minskning av BMI Z-poängen -5,185 för patienter med övervikt p.g.a. POMC- eller LEPR-brist och -1,331 för patienter med BBS. Den genomsnittliga minskningen från baslinjen i procent för 95-percentilen för

BMI för ålder och kön var -47,595 % för patienter med övervikt p.g.a. POMC- eller LEPR-brist och -14,462 % för patienter med BBS.

I kliniska studier var 44 av patienterna som behandlades med setmelanotid i åldern 2 till 17 år vid baslinjen (21 patienter med POMC-, PCSK1- eller LEPR-brist och 33 patienter med BBS). Sammantaget visade effekt och säkerhet hos dessa yngre patienter liknande trender som hos äldre patienter som studerats, med till synes betydelsefulla minskningar av BMI. Hos patienter som ännu inte fullföljt sin tillväxt observerades en trend mot lämplig progression i pubertetsutvecklingen och öknings i längd under studieperioden.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för setmelanotid för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av aptit och allmänna nutritionsstörningar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Genomsnittlig steady-state setmelanotid $C_{max,ss}$, AUC_{tau} , och dalkoncentration för en 3 mg dos, som administrerades subkutan till i övrigt friska frivilliga med övervikt (N=6) en gång dagligen i 12 veckor var 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml respektive 6,77 ng/ml. Steady-state plasmakoncentrationer av setmelanotid uppnåddes inom 2 dagar vid en daglig dos på 1-3 mg setmelanotid. Ackumuleringen av setmelanotid i systemcirkulationen vid en dos administrerad en gång dagligen under 12 veckor låg på cirka 30 procent. Setmelanotids AUC och C_{max} ökade proportionerligt efter subkutan administrering av flera doser vid det föreslagna dosintervallet (1-3 mg).

En farmakokinetisk populationsmodell innefattade 410 försökspersoner samlade från 11 studier utfördes. Dessa patienter bidrog till 7 087 observationer, av vilka 6 847 prover hade kvantifierbara koncentrationer av setmelanotid. PK-data kom huvudsakligen från 271 vuxna och 87 ungdomar (i åldern 12 till < 18 år). Det fanns också 41 barn i åldern 6 till < 12 år och 11 barn i åldern 2 till < 6 år. Populationen bestod av 166 män och 244 kvinnor i åldern 2 till 78 år (genomsnitt = 29,7 år) som vägde mellan 17,8 och 246 kg (genomsnitt = 113 kg). Den samlade populationen inkluderade 329 patienter med POMC-, PCSK1- eller LEPR-brist, BBS, eller andra sällsynta genetiska överviktssjukdomar (19,8 %); alla patienter utan POMC-, PCSK1- eller LEPR-brist, BBS eller andra sällsynta genetiska överviktssjukdomar var vuxna.

Absorption

Efter en subkutan injektion av setmelanotid ökade plasmakoncentrationerna av setmelanotid vid steady-state långsamt, och nådde maximala koncentrationer vid mediantiden t_{max} på 8,0 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet efter subkutan administrering av setmelanotid har inte undersökts på människa. Uppskattad interindividuell variabilitet (CV %) från den slutliga farmakokinetiska populationsmodellen låg på 39,9 % (CL/F).

Farmakokinetiken för setmelanotid hos patienter med BBS liknade den som erhöles i populationen med patienter med POMC-, PCSK1- och LEPR-brist, vilket tyder på att sjukdomstillståndet ensamt inte påverkar farmakokinetiken för setmelanotid.

Distribution

Genomsnittlig skenbar distributionsvolym av setmelanotid efter subkutan administrering av setmelanotid 3 mg en gång dagligen beräknades från den farmakokinetiska populationsmodellen till 75,2 l. Setmelanotids bindning till mänskligt plasmaprotein är 79,1 procent.

In vitro-experiment visar att setmelanotid inte är ett substrat av OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

In vitro-data visar att det är mycket osannolikt att setmelanotid är ett P-gp- eller BCRP-substrat.

Metabolism

Setmelanotid föreföll inte metaboliseras av hepatiska mikrosomer eller hepatocyter från råtta, apa eller människa, eller njurmikrosomer.

Eliminering

Den effektiva halveringstiden ($t_{1/2}$) för setmelanotids eliminering var cirka 11 timmar. Total skenbar steady-state clearance av setmelanotid efter subkutan administrering av 3 mg en gång dagligen beräknades från den farmakokinetiska populationsmodellen till 7,15 l/h.

Cirka 39 procent av den administrerade dosen av setmelanotid utsöndrades oförändrat i urinen under 24-timmarsdoseringsintervallet efter subkutan administrering av 3 mg en gång dagligen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Setmelanotids AUC och C_{max} ökade i det närmaste linjärt med dosen efter subkutan administrering i intervallet 0,5 mg till 5 mg.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Setmelanotid har utvärderats hos pediatrika patienter (2 till 17 år gamla). Simuleringar från de farmakokinetiska populationsanalyserna tyder på en något högre exponering hos yngre patienter (som också har lägre kroppsvikt) och ger stöd åt doseringsföreskriften för patienter från och med 2 års ålder.

Äldre population

Tillgängliga data från ett litet sampel med äldre patienter tyder inte på några tydliga förändringar av setmelanotidexponeringen med stigande ålder. Dessa data är dock för begränsade för att några definitiva slutsatser ska kunna dras.

Nedsatt njurfunktion

En farmakokinetisk analys visade 12 %, 26 % och 49 % lägre clearance (CL/F) för setmelanotid hos patienter med lindrig, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Brist på POMC, inklusive PCSK1, och LEPR-brist

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrig (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] på 60–89 ml/min/1,73 m²) eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) krävs.

Dosjusteringar rekommenderas för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2). Setmelanotid ska inte administreras till patienter med terminal njursjukdom (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2).

Bardet-Biedls syndrom

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrig (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] på 60–89 ml/min/1,73 m²) eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²).

Dosjusteringar rekommenderas för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2). Setmelanotid ska inte administreras till patienter med terminal njursjukdom (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Setmelanotid är stabilt i hepatocyter från människa, råtta och apa; därför utfördes ingen studie av patienter med nedsatt leverfunktion. Setmelanotid ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Kroppsvikt

Setmelanotid CL/F varierade med kroppsvikten enligt ett fast allometriskt förhållande.

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i setmelanotids farmakokinetik observerades på grundval av kön.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitet, teratogenicitet eller postnatal utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

En utvecklingsreproduktionsstudie på kaniner påvisade ökad embryo-fetal resorption och förlust efter implantation hos dräktiga kaniner som behandlats med setmelanotid. Dessa effekter tillskrevs ett extremt minskat maternellt födointag relaterat till setmelanotids primära farmakodynamik. Liknande minskningar av födointaget och relaterad embryo-fetal förlust sågs inte i en utvecklingsreproduktionsstudie på råttor. Inga teratogena effekter sågs hos någon av arterna.

Dosrelaterade koncentrationer av setmelanotid sågs i mjölk 2 timmar efter subkutan injektion under fasen före avvänjningen i en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor. Inga bestämbara koncentrationer av setmelanotid spårades i plasma från diande ungar oavsett dos.

Till skillnad från primater sågs föränderliga kardiovaskulära effekter, såsom ökad hjärtfrekvens och ökat blodtryck, på råttor och minigris. Skälen bakom dessa artskillnader förblir oklara. I råtta var setmelanotids dosberoende effekter på hjärtfrekvens och blodtryck kopplade till en ökning av sympatisk tonus och befanns minska progressivt vid upprepad daglig dosering.

Minimal vakuolisering i cytoplasma relaterad till hjälpämnet mPEG-DSPE sågs i plexus choroideus efter kronisk administrering till vuxna råttor och apor. Vakuolisering i plexus choroideus sågs inte i juvenila råttor som behandlades med setmelanotid/mPEG-DSPE från postnatala dagar 7 till 55 vid 9,5-gånger den mänskliga dosen av mPEG-DSPE från 3 mg setmelanotid på en mg/m²/dag-basis.

Tillgängliga karcinogenicitetsdata från Tg.rasH2-möss visar att setmelanotid/mPEG-DSPE inte utgör en karcinogen risk för patienter, med en säkerhetsmarginal på 17 för setmelanotid baserat på AUC och en dosmarginal på 16 för mPEG-DSPE på en mg/m²/dag-basis, vid den kliniska dosen 3 mg/dag. På grund av avsaknaden av prokarcinogena farhågor från de tillgängliga icke-kliniska och kliniska uppgifterna om setmelanotid har ingen 2-års karcinogenicitetsstudie på råttor utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnena

N-(karbonyl-metoxipolyetenglykol 2000)-1,2-distearoyl- glycerol-3-fosfoetanolamin-natriumsalt (mPEG-2000-DSPE)

Karmellosnatrium

Mannitol

Fenol

Bensylalkohol

Dinatriumedetat

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra (för justering av pH-värdet)

Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter första användning

28 dagar eller fram till utgångsdatum (beroende på vilket som inträffar först).

Förvaras vid högst 30 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 28 dagar vid 2–30 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten förvaras i högst 28 dagar vid 2 °C till 30 °C efter att den öppnats. Andra förvaringstider och förvaringsvillkor är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Oöppnade injektionsflaskor kan förvaras i rumstemperatur, under 30 °C, i upp till 30 dagar.

Förvaringsanvisningar efter att läkemedlet öppnats första gången finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2R-multidosflaska av klarglas, typ I, med bromobutylpropp och aluminiumlock.

Förpackningen innehåller:

- 1 multidosflaska.
- 10 multidosflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

IMCIVREE bör tas ut ur kylskåpet cirka 15 minuter före administreringen. Alternativt kan patienterna värma produkten före administrering genom att försiktigt snurra injektionsflaskan mellan handflatorna under 60 sekunder.

IMCIVREE ska inspekteras före varje injektion, och lösningen ska inte användas om den är grumlig eller innehåller partiklar.

Om IMCIVREE utsätts för temperaturer >30 °C ska det kasseras och inte användas.

Använd alltid en ny spruta för varje injektion för att förhindra kontaminering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1564/0001

EU/1/21/1564/0002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 juli 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (*se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2*).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN YTTERKARTONG

1.LÄKEMEDLETS NAMN

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
setmelanotid

2.DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg setmelanotid i 1 ml injektionsvätska, lösning.

3.FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mPEG-2000-DSPE, karmellosnatrium, mannitol, fenol, bensylalkohol, dinatriumedetat, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

Se bipacksedeln för mer information.

4.LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 multidosflaska (1 ml).
10 multidosflaskor (1 ml).

5.ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Avsett för subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8.UTGÅNGSDATUM

EXP

9.SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Oöppnad injektionsflaska
Förvaras i kylskåp.

Efter öppnandet
Förvaras vid högst 30 °C.
Kasseras efter 28 dagar.
Datum för öppnande:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IMCIVREE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

IMCIVREE 10 mg/ml injektion
setmelanotid
För subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

Multidosflaska (1 ml)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvätska, lösning setmelanotid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad IMCIVREE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE
3. Hur du använder IMCIVREE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IMCIVREE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad IMCIVREE är och vad det används för

IMCIVREE innehåller den aktiva substansen setmelanotid. Det ges till vuxna och barn från och med 2 års ålder för behandling av övervikt orsakad av vissa genetiska sjukdomar som påverkar hur din hjärna kontrollerar hungerkänslor.

De genetiska sjukdomar som detta läkemedel används för att behandla är följande:

- Bardet-Biedls syndrom (BBS)
- POMC-bristrelaterad övervikt (proopiomelanokortin)
- PCSK1-bristrelaterad övervikt (proteinkonvertas subtilisin/kexin typ 1)
- LEPR-bristrelaterad övervikt (leptinreceptor).

Människor med dessa sjukdomar saknar vissa naturliga substanser som deltar i kontrollen av aptiten, eller så fungerar inte dessa substanser på rätt sätt. Detta ökar hungernivåerna och leder till övervikt. Läkemedlet hjälper till att återställa aptitkontrollen och minskar symtomen på sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE

Använd inte IMCIVREE

- om du är allergisk mot setmelanotid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder IMCIVREE.

Innan du börjar och under behandlingen med detta läkemedel bör läkaren undersöka din hud avseende eventuella märken eller mörka områden. Medan du använder detta läkemedel kan du få fler märken

eller mörka fläckar på huden. En kontroll innan du börjar behandlingen hjälper dig att identifiera eventuellt nya märken som uppstår när du har använt detta läkemedel.

Det är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) att manliga patienter får spontana erektioner av penis när de använder läkemedlet. Om en erektion varar längre än 4 timmar ska du genast kontakta läkare. Förlängda erektioner (priapism) kan sänka din förmåga att få erektioner i framtiden om det inte behandlas.

Barn

Detta läkemedel får inte ges till barn under 2 års ålder eftersom det inte finns någon information om användning till barn under den åldern.

Andra läkemedel och IMCIVREE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Användning av IMCIVREE rekommenderas inte om du är gravid eller medan du försöker bli gravid, eftersom det inte har studerats på gravida kvinnor. Viktminskning under graviditeten kan skada barnet.

Tala med läkare innan du tar detta läkemedel om du ammar. Läkaren kommer att diskutera fördelarna och riskerna med att ta IMCIVREE under denna tid.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel bör inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

IMCIVREE innehåller bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 10 mg bensylalkohol per 1 ml vilket motsvarar 1 mg för varje mg av din dos.

Bensylalkohol har förknippats med risk för allvarliga biverkningar hos små barn (yngre än 3 år). Det finns en ökad risk för att bensylalkohol kan ansamlas i kroppen (s.k. metabolisk acidosis) och leda till andningssvårigheter, s.k. gasping syndrome. Barn i åldern 2 år ska övervakas av läkare för denna ansamling (bland annat snabba hjärtslag, snabb andning och förvirring).

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Om du är gravid eller ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Skälet till detta är att bensylalkohol kan ansamlas i kroppen där det kan orsaka biverkningar (s.k. metabolisk acidosis).

Om du har nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Skälet till detta är att bensylalkohol kan ansamlas i kroppen där det kan orsaka biverkningar (s.k. metabolisk acidosis).

IMCIVREE innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos och är således i princip ”natriumfritt”.

3. Hur du använder IMCIVREE

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

IMCIVREE ges som en injektion under huden, en gång om dagen, vid dagens början. Läkemedlet är avsett för långvarig användning.

Din läkare kommer att berätta vilken dos som är rätt att injicera.

Övervikt vid proopiomelanokortinbrist, övervikt vid proproteinkonvertas subtilisin/kexin typ 1-brist och övervikt vid leptinreceptorbrist.

Hos vuxna och barn från 12 års ålder är de rekommenderade doserna som följer:

Behandlingsvecka	Daglig dos i mg	Volym att injicera
Vecka 1–2	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Hos barn i åldern 6 till < 12 år är de rekommenderade doserna som följer:

Behandlingsvecka	Daglig dos i mg	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen

Hos barn i åldern 2 till < 6 år är de rekommenderade doserna som följer:

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
< 20 kg		
Från och med vecka 1	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
20-< 30 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
30-< 40 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen
≥ 40 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 5–6 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen
Vecka 7-8 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Från och med vecka 9 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Hos patienter med lindrig till måttligt nedsatt njurfunktion krävs ingen förändring av dosen.

Hos **vuxna och barn i åldern 12 till 17 år** med allvarligt nedsatt njurfunktion är de rekommenderade doserna som följer:

Behandlingsvecka	Daglig dos i mg	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Om biverkningarna av startdosen 0,5 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 0,25 mg (0,025 ml).

Om biverkningarna av dosen 0,25 mg en gång dagligen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Om biverkningarna av dosen 3 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 2,5 mg, och du får fortsätta med denna dos.

Hos **barn i åldern 6 till under 12 år** med allvarligt nedsatt njurfunktion är rekommenderade doser följande:

Behandlingsvecka	Daglig dos i mg	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om biverkningarna är acceptabla)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Om dosen inte är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen

Om biverkningarna av startdosen 0,25 mg inte är acceptabla ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till den föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Om biverkningarna av dosen 2 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 1 mg, och du får fortsätta med denna dos.

Hos **barn i åldern 2 till under 6 år** med allvarligt nedsatt njurfunktion är rekommenderade doser följande:

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
< 20 kg		
Från och med vecka 1	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
20-< 30 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen

Från och med vecka 3 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
30-< 40 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
≥ 40 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 5–6 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 7 och framåt (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen

Om biverkningarna av startdosen på 0,25 mg inte är acceptabla ska behandlingen avbrytas.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till den tidigare dosnivån. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Bardet-Biedls syndrom

Hos **vuxna och barn 16 år eller äldre** är de rekommenderade doserna som följer:

Behandlingsvecka	Daglig dos i mg	Volym att injicera
Vecka 1–2	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om biverkningarna är acceptabla)	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Om biverkningarna av en startdos på 2 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 1 mg (0,1 ml). Om biverkningarna av dosen 1 mg en gång dagligen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Om biverkningarna av dosen 3 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 2 mg, och du får fortsätta med denna dos.

Hos **barn i åldern 6 till under 16 år** är de rekommenderade doserna som följer:

Behandlingsvecka	Daglig dos i mg	Volym att injicera
Vecka 1	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 2 (om biverkningarna är acceptabla)	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om biverkningarna är acceptabla)	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Om biverkningarna av en startdos på 1 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 0,5 mg (0,05 ml). Om biverkningarna av dosen 0,5 mg är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå.

Om biverkningarna av den minskade dosen tolereras väl kommer dosen att fortsätta ökas.

Om biverkningarna av dosen 3 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 2 mg och du får fortsätta med denna dos.

Hos barn i åldern 2 till < 6 år är de rekommenderade doserna som följer:

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
< 20 kg		
Från och med vecka 1	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
20-< 30 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
30-< 40 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen
≥ 40 kg		
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 5–6 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen
Vecka 7–8 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Från och med vecka 9 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Hos patienter med lindrig till måttlig njursjukdom krävs ingen förändring av dosen.

Hos vuxna och barn i åldern 16 till 17 år med allvarligt nedsatt njurfunktion är de rekommenderade doserna som följer:

Behandlingsvecka	Daglig dos i mg	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	2,5 mg en gång dagligen	0,25 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla	3 mg en gång dagligen	0,3 ml en gång dagligen

Om biverkningarna av startdosen 0,5 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 0,25 mg (0,025 ml). Om biverkningarna av dosen 0,25 mg en gång dagligen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen tolereras väl kommer dosen att fortsätta ökas.

Om biverkningarna av dosen 3 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 2,5 mg, och du får fortsätta med denna dos.

Hos **barn i åldern 6 till under 16 år** med allvarligt nedsatt njurfunktion är rekommenderade doser följande:

Behandlingsvecka	Daglig dos i mg	Volym att injicera
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om biverkningarna är acceptabla)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	2 mg en gång dagligen	0,2 ml en gång dagligen

Om biverkningarna av startdosen 0,25 mg inte är acceptabla ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till den föregående dosnivån.

Om biverkningarna av den minskade dosen tolereras väl kommer dosen att fortsätta ökas.

Om biverkningarna av dosen 2 mg inte är acceptabla kommer dosen att minskas till 1 mg, och du får fortsätta med denna dos.

Hos **barn i åldern 2 till mindre än 6 år** med allvarligt nedsatt njurfunktion är rekommenderade doser följande:

Patientens vikt/behandlingsvecka	Daglig dos	Volym att injicera
< 20 kg		
Från och med vecka 1	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
20-< 30 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Från och med vecka 3 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
30-< 40 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Från och med vecka 5 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
≥ 40 kg		
Vecka 1–2	0,25 mg en gång dagligen	0,025 ml en gång dagligen
Vecka 3–4 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	0,5 mg en gång dagligen	0,05 ml en gång dagligen
Vecka 5–6 (om inte dosen är tillräcklig och biverkningarna är acceptabla)	1 mg en gång dagligen	0,1 ml en gång dagligen
Vecka 7 och framåt (om inte dosen är tillräcklig)	1,5 mg en gång dagligen	0,15 ml en gång dagligen

och biverkningarna är acceptabla)		
-----------------------------------	--	--

Om biverkningarna efter startdosen på 0,25 mg inte är acceptabla ska behandlingen sättas ut.

Efter startdosen, om biverkningarna av en efterföljande dos inte är acceptabla, kommer dosen att minskas till föregående dosnivå. Om biverkningarna av den minskade dosen är acceptabla kommer dosen att fortsätta ökas.

Läkaren ska regelbundet kontrollera hur väl detta läkemedel fungerar; läkaren kan vid behov justera dosen. Hos växande barn och ungdomar ska viktnedskningens effekt på deras tillväxt och utveckling övervakas.

Detta läkemedel är avsett för långvarig användning. Utsättning eller onormal användning kan leda till att dina symtom återkommer eller försämras. Se till att noga följa doseringsschemat enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

Hur IMCIVREE ska injiceras

IMCIVREE injiceras i underhuds fett, i magen. Din läkare, apotekspersonalen eller sjuksköterskan kommer att visa dig hur du ska göra detta. När du har vant dig vid att injicera dig själv eller ditt barn kommer du att kunna göra det hemma.

IMCIVREE ska injiceras vid dagens början för att maximera hungerminskningen under vakenhetsperioden. IMCIVREE kan tas oavsett vilken tid måltider intas.

Innan du injicerar IMCIVREE ber vi dig att noga läsa följande anvisningar.

Steg 1. Förberedelse inför injektion

- Ta fram de saker du behöver och lägg dem på en ren, plan yta.

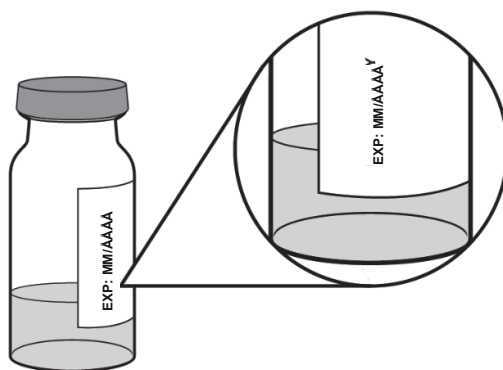
Du kommer att behöva följande saker som tillhandahålls separat:



- Tvätta händerna med tvål och varmt vatten.
- Öppna de 2 spritsuddarna och gasvävskompressen.

Steg 2 Undersök injektionsflaskan

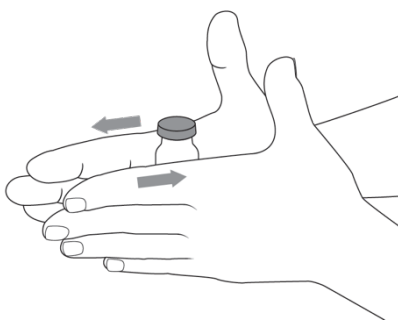
- Kontrollera utgångsdatumet på flaskans etikett, efter "EXP": MM/ÅÅÅÅ.



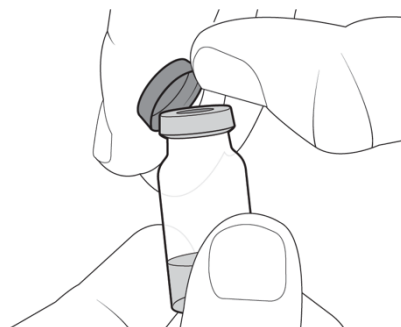
- Vätskan ska se klar till lätt gulaktig ut.
- Använd inte om
 - utgångsdatumet har passerats
 - vätskan är grumlig
 - partiklar flyter omkring i injektionsflaskan
 - plastlocket på en ny injektionsflaska är brutet eller saknas
 - injektionsflaskan har förvarats vid temperaturer över 30 °C.

Steg 3. Förbered injektionsflaskan

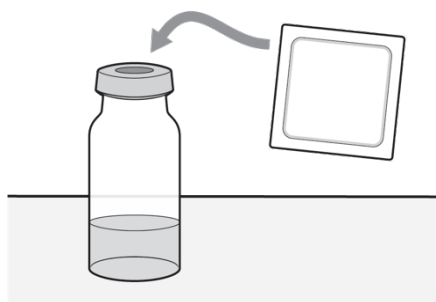
- Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur före användning. Du kan göra detta genom att ta ut injektionsflaskan ur kylskåpet 15 minuter före injektionen eller genom att försiktigt snurra injektionsflaskan mellan handflatorna under 60 sekunder.
- Använd inte varmt vatten, en mikrovågsugn eller någon annan utrustning för att värma injektionsflaskan
- Skaka inte injektionsflaskan



- Om du använder en ny injektionsflaska, ta av plastlocket och kasta det i hushållsavfallet.



- Rengör toppen av den grå flaskproppen med en spritsudd. Kasta den använda spritsudden i hushållsavfallet.
- Ta inte av flaskans propp.



Steg 4. Förbered sprutan

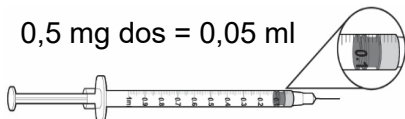
- För doser på 0,25 mg (0,025 ml eller 2,5 enheter): använd en 0,3 ml spruta med gradering i dossteg om 0,5 (halva) enheter och en nål i storleken 29 till 31 och 6 till 13 mm lång, lämplig för injektion under huden.

0,25 mg dos = 0,025 ml eller 2,5 enheter

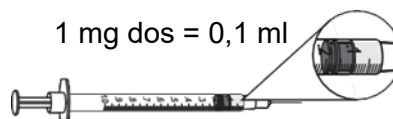


- För doser på 0,5 mg till 3 mg (0,05 ml till 0,3 ml): använd en 1 ml spruta med gradering i dossteg om 0,01 ml och en nål i storleken 28 till 29 och 6 till 13 mm lång, lämplig för injektion under huden.

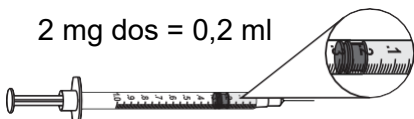
0,5 mg dos = 0,05 ml



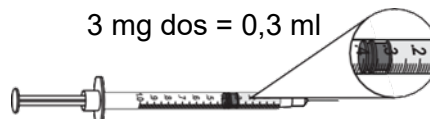
1 mg dos = 0,1 ml



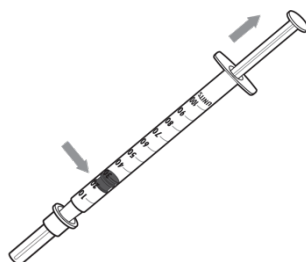
2 mg dos = 0,2 ml



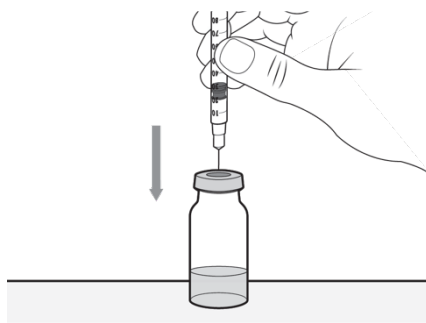
3 mg dos = 0,3 ml



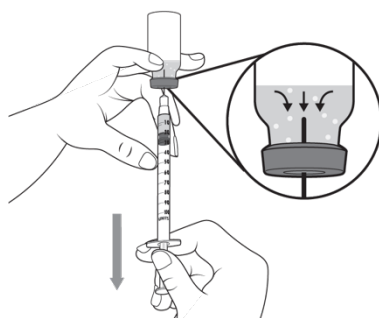
- Låt nålskyddet sitta kvar och dra tillbaka kolven för att fylla sprutan med luft som motsvarar den mängd läkemedel som ska användas.



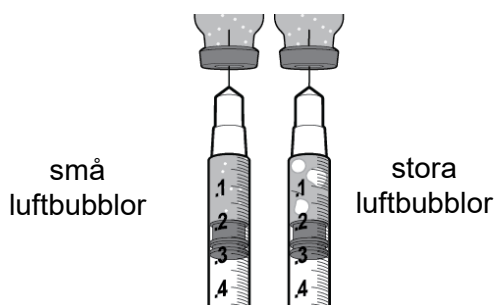
- Ta av nålskyddet från sprutan. Dra av skyddet rakt och bort från din kropp.
- Lägg injektionsflaskan på en plan yta. Håll sprutan och placera den direkt över injektionsflaskan. För in nålen rakt nedåt in i mitten av den grå flaskproppen.



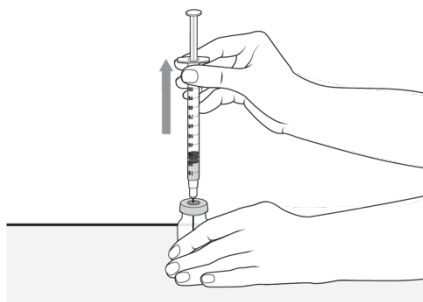
- Tryck ned kolven för att injicera luften från sprutan in i injektionsflaskan.
- Utan att ta bort nålen, vänd försiktigt injektionsflaskan upp och ned. Se till att hela nålens spets befinner sig i läkemedelsvätskan och inte i luften över vätskan



- Dra långsamt tillbaka kolven för att fylla sprutan med den mängd läkemedel som behövs för din dos. När du mäter upp din dos, se till att läsa av enheterna genom att börja från änden närmast den svarta gummiproppen.
- Behåll nålen i injektionsflaskan och kontrollera om det finns några stora luftbubblor i sprutan.



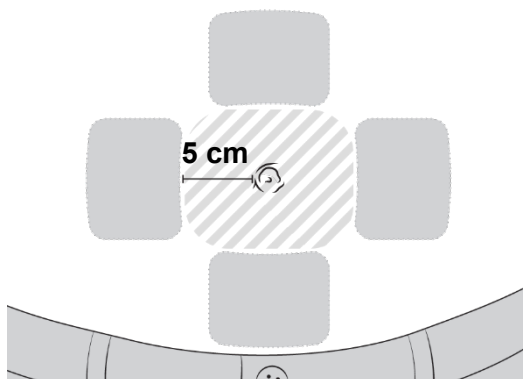
- Om du ser luftbubblor ska dessa tas bort från sprutan. Gör så här för att ta bort dem:
 - Knacka försiktigt med fingret på sidan av sprutan för att få luftbubblor att röra sig upp mot sprutans topp.
 - Töm sprutan tillbaka i injektionsflaskan
 - Följ de ovan uppräknade stegen för att fylla sprutan igen. Dra tillbaka kolven långsammare denna gång och se till att hela nålens spets befinner sig i vätskan i injektionsflaskan för att minska risken för luftbubblor.
- När det inte finns några stora luftbubblor i sprutan, ställ injektionsflaskan upprätt på en hård yta.
- Håll injektionsflaskan med ena handen och sprutan mellan fingertopparna med andra handen. Dra nålen rakt uppåt och ut ur injektionsflaskan.



- Lätt sprutan på en hård yta, och se till att nålen inte rör vid ytan. Sätt inte tillbaka nålskyddet på nålen.

Steg 5. Förbered injektionsstället

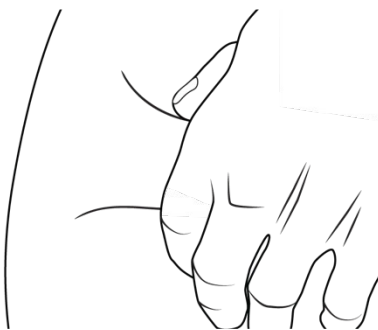
- Välj område på magen för injektionen.
 - Byt injektionsstället varje dag.
 - Se till att injektionsstället är på minst 5 cm avstånd från naveln.
 - Injicera inte i ett område som är rött, svullet eller irriterat.



- Rengör ditt valda injektionsställe med din andra spritsudd med cirklande rörelser.
- Låt huden torka i cirka 10 sekunder.
- Du får inte vidröra, fläkta eller blåsa på det rengjorda området.

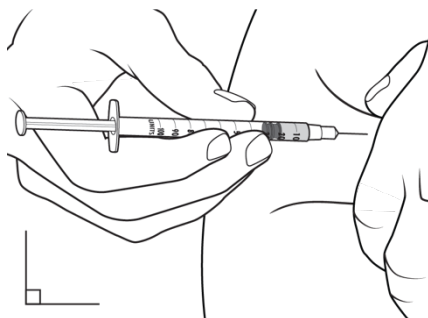
Steg 6. Injicera IMCIVREE

- Placera sprutan mellan tummen och pekfingeret på den hand du skriver med.
- Med andra handen, nyp försiktigt ihop cirka 5 cm hud mellan tummen och pekfingeret. Se till att hålla i hudveckat tills injektionen är avslutad.

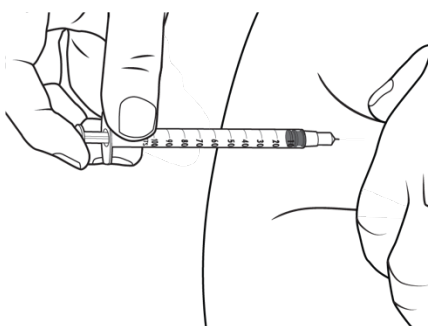


- Håll i sprutans mittparti i 90° vinkel mot din hud och tryck in nålen rakt ner i injektionsstället, samtidigt som du ser till att nålen går in hela vägen

- Du ska varken hålla eller trycka på kolven medan du för in nålen



- Medan du håller sprutan mellan tummen och pekfingeret, använd ditt pekfinger för att långsamt trycka in kolven för att injicera läkemedlet.



- Räkna till 5 efter att du injicerat IMCIVREE för att säkerställa att allt läkemedel är ute ur sprutan.
- Släppt greppet om huden och dra ut nålen.
- Använd en gasvävskompress för att försiktigt trycka mot injektionsstället, och kasta sedan gasvävskompressen i hushållsavfallet.
- Placera din använda spruta i nålbehållaren. Kasta den inte bland hushållsavfallet.
- Om det finns kvar läkemedel i injektionsflaskan, lägg tillbaka injektionsflaskan i kartongen och förvara den antingen i ditt kylskåp eller på en säker plats vid en temperatur under 30 °C tills det är dags för din nästa dos.

Om du har använt för stor mängd av IMCIVREE

Om du eller ditt barn har använt för stor mängd av IMCIVREE ska du kontakta din läkare.

Om du har glömt att använda IMCIVREE

Om du har glömt att injicera läkemedlet ska du hoppa över dosen och injicera nästa dos vid den vanliga tiden. Använd inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda IMCIVREE

Om du slutar att använda detta läkemedel kan din hunger komma tillbaka och du kan sluta gå ner i vikt.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Mörka områden eller fläckar på huden
- Smärta, blåmärken eller inflammation (rodnad och/eller svullnad) vid injektionsstället
- Trötthetskänsla
- Illamående eller kräkningar
- Huvudvärk
- Spontan erektion
- Ökade erektioner
- Hudtumör

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Torr, röd eller kliande hud
- Hudutslag
- Skador på huden
- Håravfall
- Svaghetskänsla
- Smärta
- Muntorrhet
- Matsmältningsbesvär
- Diarré
- Förstoppningskänsla
- Ont i magen
- Halsbränna
- Yrsel
- Genitalbesvär hos kvinnor
- Sömnsvårigheter
- Nedstämdhet
- Förändrad sexuell upphetsning
- Ökad sexualdrift
- Överskott på eosinofiler, en typ av vita blodkroppar
- Ryggsmärta
- Muskelkramper
- Hosta

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Hudrodnad
- Linjer eller strimmor på huden
- Ökad svettning
- Onormal fördelning av fettvävnad
- Kliande utslag
- Flagnande hud
- Känslighet för värme eller kyla
- Frossa
- Köldkänsla
- Värmekänsla
- Missfärgat tandkött
- Uppsvälld mage
- Ökad salivutsöndring
- Gasbildning (flatulens)
- Blodprov visar förhöjda nivåer av leverenzym
- Dåsighet
- Migränhuvudvärk
- Förändrat eller förlorat luktsinne
- Smakstörningar
- Oförmåga hos kvinnor att få eller bibehålla sexuell upphetsning
- Genitalt obehag eller genital känslighet
- Minskad sexualdrift

- Genital störning hos kvinnor
- Mensvärk
- Sömnstörning
- Mardrömmar
- Platt, färgad leverfläck på huden
- Ledvärk
- Gäspning
- Rinnande näsa
- Smärta i muskler eller ben
- Smärtor i armar eller ben
- Blodprov visar förhöjda nivåer av muskelenzym
- Missfärgning av ögonvitan
- Blodvallning
- Svindel
- Aptitrubbing
- Känner sig törstig

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur IMCIVREE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

IMCIVREE ska förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C fram till utgångsdatumet på kartongen. Alternativt kan IMCIVREE förvaras vid rumstemperatur, vid högst 30 °C, i upp till 30 dagar eller fram till utgångsdatum, beroende på vilket som inträffar först. Förvara alla injektionsflaskor (också dem du har öppnat) i originalkartongen för att skydda dem mot ljus. Räknat från din första användning ska injektionsflaskan kastas efter 28 dagar.

Detta läkemedel får ej frysas.

IMCIVREE får inte användas om det utsätts för temperaturer över 30 °C, utan ska kastas i enlighet med lokala riktlinjer. Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till flytande partiklar eller grumlighet.

Använd alltid en ny spruta för varje injektion.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är setmelanotid. Varje multidosflaska innehåller 10 mg setmelanotid i 1 ml lösning.

Övriga innehållsämnen är:

- bensylalkohol (se avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE)

- N-(karbonyl-metoxipolyetenglykol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfoetanolamin-natriumsalt (mPEG-2000-DSPE)
- Karmellosnatrium (se avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE)
- Mannitol
- Fenol
- Dinatriumedetat (se avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du använder IMCIVREE)
- Vatten för injektionsvätskor
- Saltsyra (för justering av pH-värdet)
- Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IMCIVREE är en klar, färglös till svagt färgad lösning.

Detta läkemedel levereras i injektionsflaskor av klart glas med en propp och ett lock, innehållande 1 ml injektionsvätska, lösning.

IMCIVREE finns tillgängligt i förpackningar som innehåller 1 eller 10 multidosflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29,

1043NX Amsterdam,

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>