

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMCIVREE 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje setmelanotidum 10 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje v 1 ml injekčního roztoku setmelanotidum 10 mg.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

1 ml roztoku obsahuje 10 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až mírně zbarvený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMCIVREE je indikován k léčbě obezity a kontrole hladu spojeného s geneticky potvrzeným bialelickým deficitem proopiomelanokortinu (POMC), včetně PCSK1, vedoucím ke ztrátě funkce, nebo bialelickým deficitem leptinového receptoru (LEPR) u dospělých a dětí ve věku 6 let a více.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek IMCIVREE má předepisovat a na léčbu tímto přípravkem dohlížet lékař, který je odborníkem na obezitu se základní genetickou etiologií.

Dávkování

Dospělá populace a děti starší 12 let

U dospělých a dětí ve věku 12 až 17 let je počáteční dávka 1 mg jednou denně podávaná podkožní injekcí po dobu 2 týdnů. Pokud je po 2 týdnech setmelanotidum dobře snášeno (viz bod 4.4), je možné dávku zvýšit na dávku 2 mg jednou denně podávanou podkožní injekcí (tabulka 1). Není-li zvyšování dávky snášeno, je možné u pacientů zachovat podávání dávky 1 mg jednou denně.

Je-li u dospělých pacientů žádoucí další úbytek tělesné hmotnosti, lze dávku zvýšit na dávku 2,5 mg jednou denně podávanou podkožní injekcí. Je-li dávka 2,5 mg jednou denně dobře snášena, lze dávku zvýšit na 3 mg jednou denně (tabulka 1).

Jestliže u pacientů ve věku 12 až 17 let zůstane tělesná hmotnost nad 90. percentilem při dávce 2 mg jednou denně podávané podkožní injekcí a je žádoucí další úbytek tělesné hmotnosti, je možné dávku zvýšit na 2,5 mg, přičemž maximální dávka může činit 3 mg jednou denně (tabulka 1).

Tabulka 1 Titrace dávky u dospělých a pediatrických pacientů starších 12 let

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 3 a dále	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2,5 mg jednou denně je dobře snášena	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pediatrická populace (děti ve věku 6 až < 12 let)

U pacientů ve věku 6 až < 12 let je počáteční dávka 0,5 mg jednou denně podávaná podkožní injekcí po dobu 2 týdnů. Je-li po 2 týdnech dobře snášena, lze dávku zvýšit na 1 mg jednou denně. Není-li zvyšování dávky snášeno, je možné u pediatrických pacientů zachovat podávání dávky 0,5 mg jednou denně. Je-li dávka 1 mg jednou denně po 2 týdnech dobře snášena, lze dávku zvýšit na 2 mg jednou denně. Jestliže tělesná hmotnost zůstane nad 90. percentilem při dávce 2 mg jednou denně podávané podkožní injekcí a je žádoucí další úbytek tělesné hmotnosti, je možné dávku zvýšit na 2,5 mg jednou denně (tabulka 2).

Tabulka 2 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku od 6 do < 12 let

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Děti ve věku od 6 do < 12 let		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–5	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 6 a dále	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně

Lékař předepisující tento přípravek má pravidelně hodnotit odpověď na léčbu setmelanotidem. U rostoucích dětí je třeba vyhodnotit dopad úbytku tělesné hmotnosti na růst a dospívání (viz bod 4.4).

Úbytek tělesné hmotnosti a kontrolu hladu související se setmelanotidem lze udržet, pokud se v léčbě pokračuje bez přerušení. Je-li léčba přerušena nebo pacient nedodrží režim dávkování, mohou se příznaky obezity způsobené deficitem POMC a LEPR vrátit.

Vynechaná dávka

Pokud se vynechá dávka, má se s další plánovanou dávkou obnovit režim dávkování na předepsané dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) je počáteční dávka 0,5 mg jednou denně podávaná podkožní injekcí po dobu 2 týdnů. Je-li po 2 týdnech dobře snášena, lze dávku zvýšit na 1 mg jednou denně. Je-li dávka 1 mg jednou denně po 2 týdnech dobře snášena, lze dávku zvýšit na 2 mg jednou denně.

U pacientů ve věku 6 až < 12 let s mírnou poruchou funkce ledvin je maximální dávka 2 mg jednou denně.

U pacientů starších 12 let lze dávku zvýšit na 2,5 mg jednou denně, pokud je žádoucí další snížení tělesné hmotnosti. Je-li dávka 2,5 mg jednou denně dobře snášena, lze dávku zvýšit na 3 mg jednou denně (tabulka 3).

Setmelanotid se nemá podávat pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin.

Tabulka 3 Titrace dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
<i>Všichni pacienti s mírnou poruchou funkce ledvin</i>		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–5	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 6 a dále	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
<i>Pacienti starší 12 let s mírnou poruchou funkce ledvin</i>		
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2,5 mg jednou denně je dobře snášena	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Porucha funkce jater

Setmelanotid nebyl u pacientů s poruchou funkce jater studován. Setmelanotid se nemá podávat pacientům s poruchou funkce jater.

Pediatrická populace (< 6 let)

Bezpečnost a účinnost setmelanotidu u dětí mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K subkutánnímu podání.

Setmelanotid se má podávat injekčně jednou denně na začátku dne (aby se maximalizovalo snížení hladu během období bdělosti) bez ohledu na načasování jídel.

Setmelanotid se má podávat podkožní injekcí do břicha, přičemž se každý den obměňuje místo vpichu na břicho.

Před zahájením léčby mají být pacienti vyškoleni svým zdravotnickým pracovníkem ve správné injekční technice, aby se snížilo riziko chyb při podávání, jako je poranění jehlou nebo podání neúplné dávky. Úplné pokyny pro podávání s ilustracemi naleznete v příbalové informaci.

Pokyny pro manipulaci s přípravkem IMCIVREE viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledování stavu kůže

Setmelanotid může v důsledku svého farmakologického účinku vést ke generalizované zvýšené kožní pigmentaci a ztmavnutí již existujících mateřských znamének (viz bod 4.8 a 5.1). Je nutné provádět každoročně vyšetření kůže na celém těle za účelem sledování preexistujících a nových kožních pigmentových lézí před léčbou a během léčby setmelanotidem.

Sledování srdeční frekvence a krevního tlaku

U pacientů léčených setmelanotidem se má jako součást standardní klinické praxe při každé návštěvě lékaře (přínejmenším každých 6 měsíců) sledovat srdeční frekvence a krevní tlak.

Prodloužená erekce penisu

V klinických hodnoceních setmelanotidu byly hlášeny spontánní erekce penisu (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých erekce penisu trvá déle než 4 hodiny, mají být poučeni, aby vyhledali naléhavou lékařskou pomoc za účelem potenciální léčby priapismu.

Deprese

V klinických hodnoceních byla u pacientů léčených setmelanotidem hlášena deprese (viz bod 4.8).

Pacienti s depresí se mají sledovat při každé návštěvě lékaře během léčby přípravkem IMCIVREE. Jestliže se u pacientů objevují sebevražedné myšlenky nebo chování, je nutné zvážit vysazení přípravku IMCIVREE.

Pediatrická populace

Lékař předepisující tento přípravek má pravidelně hodnotit odpověď na léčbu setmelanotidem. U rostoucích dětí je třeba vyhodnotit dopad úbytku tělesné hmotnosti na růst a dospívání. Předepisující lékař má sledovat růst (výšku a tělesnou hmotnost) za použití růstových křivek vhodných pro daný věk a pohlaví.

Pomocné látky

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje v jednom ml 10 mg benzylalkoholu. Benzylalkohol může způsobovat alergické reakce.

Pacientky, které jsou těhotné nebo kojí, mají být poučeny o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkohol, která se může v průběhu času hromadit a způsobit metabolickou acidózu. Tento léčivý přípravek je třeba používat obezřetně u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin vzhledem k potenciálnímu riziku pomocné látky benzylalkohol, která se může v průběhu času hromadit a způsobit metabolickou acidózu (viz také bod 4.2).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na jednu dávku, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Studie *in vitro* ukázaly, že setmelanotid má nízký potenciál pro farmakokinetické interakce spojené s transportéry cytochromu P450 (CYP) a vazbou na plazmatický protein.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání setmelanotidu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky. Nicméně podávání setmelanotidu březím samicím králíka mělo za následek sníženou konzumaci potravy matkou, což

vedlo k embryofetálním účinkům (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů se nemá léčba přípravkem IMCIVREE zahajovat během těhotenství nebo v období, kdy se žena snaží otěhotnět, neboť úbytek tělesné hmotnosti během těhotenství může vést k poškození plodu.

Jestliže pacientka užívající setmelanotid dosáhla stabilní tělesné hmotnosti a otěhotní, je třeba zvážit zachování léčby setmelanotidem, neboť neklinické údaje nepřinesly žádný důkaz teratogenicity. Jestliže pacientka užívající setmelanotid, u které tělesná hmotnost dosud klesá, otěhotní, je třeba setmelanotid buď vysadit, nebo snížit jeho dávku a zároveň sledovat doporučený přírůstek tělesné hmotnosti během těhotenství. Ošetřující lékař má během těhotenství u pacientky užívající setmelanotid pečlivě sledovat tělesnou hmotnost.

Kojení

Není známo, zda se setmelanotid vylučuje do lidského mateřského mléka. Neklinická studie ukázala, že se setmelanotid vylučuje do mléka laktujících potkanů. V plazmě kojených mláďat nebyly detekovány žádné kvantifikovatelné koncentrace setmelanotidu (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence / děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku IMCIVREE.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku setmelanotidu na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek IMCIVREE má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hyperpigmentace (51 %), reakce v místě injekce (39 %), nauzea (33 %) a bolest hlavy (26 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních seřazené podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence je definována dle databáze MedDRA takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 4 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů dle databáze MedDRA	Frekvence		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperpigmentační poruchy	Pruritus, vyrážka, suchá kůže, erytém, hyperhidróza	Kožní cysta, dermatitida, porucha nehtů, alopecie

Třída orgánových systémů dle databáze MedDRA	Frekvence		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce,	Unava, astenie, bolest, zimnice	Bolest na hrudi, teplotní intolerance, pocit chladu, pocit horka
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení, průjem, bolest břicha, sucho v ústech, dyspepsie, zácpa, plynatost, břišní diskomfort	Změna zbarvení dásní, břišní distenze, hypersekrece slin
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy.	Závrať	Somnolence, hyperestezie, migréna, parosmie, poruchy chuti
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Spontánní erekce penisu, zvýšená erekce	Porucha pohlavní vzrušivosti u žen, genitální diskomfort, genitální porucha u žen, genitální hyperestezie, porucha ejakulace, snížené libido, zvýšené libido
Psychiatrické poruchy		Deprese, depresivní nálada, porucha sexuálního vzrušení, nespavost	Porucha spánku
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Melanocytický névus	Dysplastický névus Oční névus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad, myalgie, svalové křeče	Artralgie, muskuloskeletální bolest hrudníku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Zívání
Poruchy oka		Změna zbarvení skléry	Oční ikterus
Cévní poruchy			Návaly horka
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce,

Reakce v místě injekce se objevily u 39 % pacientů léčených setmelanotidem. Nejčastějšími reakcemi v místě injekce byl erytém v místě injekce (24 %), pruritus v místě injekce (17 %), indurace v místě injekce (11 %) a bolest v místě injekce (10 %). Tyto reakce byly obvykle mírné, krátkodobé a neprogredovaly ani nevedly k přerušení léčby. Reakce v místě injekce zahrnují příhody erytému, pruritu, edému, bolesti, indurace, vzniku modřin, reakce, otoku, krvácení, přecitlivělosti, hematomu, nodulu, změny zbarvení, eroze, zánětu, podráždění, tepla, atrofie, suchosti, hypertrofie, vyrážky, strupu, jizvy a kopřivky spojené s místem injekce.

Hyperpigmentace

Ztmavnutí kůže bylo pozorováno u 51 % pacientů léčených setmelanotidem. Obecně k němu došlo během 2 až 3 týdnů po zahájení léčby, trvalo po dobu léčby a vymizelo po ukončení léčby. Toto ztmavnutí kůže je založeno na mechanismu, který je důsledkem stimulace receptoru MC1.

Hyperpigmentační poruchy zahrnují makulu, hyperpigmentaci kůže, změnu barvy kůže, lentigo, acanthosis nigricans, změnu barvy vlasů (chlupů), změnu barvy nehtů, poruchu pigmentace, hypopigmentaci kůže, acanthosis, ephelides, melanocytickou hyperplázii, melanoderma, pigmentaci nehtů, pigmentaci rtu, solární lentigo, změnu barvy sliznice úst a změnu barvy jazyka.

Gastrointestinální poruchy

Nauzea byla hlášena u 33 % a zvracení u 12,4 % pacientů léčených setmelanotidem. Nauzea se obecně objevovala na začátku léčby (během prvního měsíce), byla mírná a nevedla k přerušení léčby. Tyto účinky byly přechodné a neovlivnily dodržování doporučených každodenních injekcí pacientem.

Erekce penisu

Erekce penisu byla hlášena u 19 %, zvýšená erekce u 7 % a porucha ejakulace u < 1 % pacientů léčených setmelanotidem. Žádný z těchto pacientů nehlásil prodlouženou erekci (delší než 4 hodiny) vyžadující naléhavé lékařské vyšetření (viz bod 4.4). Tento účinek může být důsledkem nervové stimulace receptoru melanokortinu 4 (MC4).

Imunogenita

Vzhledem k potenciálně imunogenním vlastnostem léčivých přípravků obsahujících proteiny nebo peptidy se mohou u pacientů rozvinout po léčbě setmelanotidem protilátky. Nebyl pozorován žádný rychlý pokles koncentrací setmelanotidu, který by naznačoval přítomnost protilátek proti léku.

V klinických hodnoceních (RM-493-012 a RM-493-015) byla míra dospělých a pediatrických pacientů s POMC- nebo LEPR-deficitem, u kterých byl pozitivní screening na protilátky proti setmelanotidu, 68 % (19 z 28), zatímco 32 % mělo screening negativní. 68 % pacientů, kteří měli pozitivní výsledek screeningu na protilátky proti setmelanotidu, mělo neprůkazný výsledek v konfirmačním stanovení protilátek proti setmelanotidu.

Přibližně 23 % dospělých a pediatrických pacientů s deficitem LEPR (3 pacienti) mělo potvrzený pozitivní výsledek na protilátky proti alfa-MSH, které byly klasifikovány jako nízkého titru a nepřetrvávající. Z těchto 3 pacientů (23 %) měli 2 pozitivní výsledek po léčbě přípravkem IMCIVREE a 1 byl pozitivní před léčbou. U žádného z pacientů s deficitem POMC se neprokázaly protilátky proti alfa-MSH.

Pediatrická populace

Celkem 74 pediatrických pacientů (n = 11 ve věku 6 až < 12 let, n = 63 ve věku 12 až < 18 let) bylo vystaveno setmelanotidu, včetně 14 pediatrických pacientů s obezitou spojenou s deficitem POMC nebo LEPR, kteří se účastnili hlavních klinických hodnocení (n = 6 ve věku 6 až < 12 let, n = 8 ve věku 12 až < 18 let). Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků byly u dospělé a pediatrické populace podobné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování setmelanotidem mohou zahrnovat nauzeu a erekci penisu. V případě předávkování je nutné zahájit vhodnou podpurnou léčbu podle klinických známek a příznaků pacienta.

V případě předávkování je nutné pravidelně sledovat krevní tlak a srdeční frekvenci po dobu 48 hodin nebo tak dlouho, jak je z klinického hlediska relevantní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřidělena, ATC kód: A08AA12

Mechanismus účinku

Setmelanotid je selektivní agonista receptoru MC4. Receptory MC4 v mozku se účastní regulace hladu, sytosti a výdeje energie. U genetických forem obezity spojených s nedostatečnou aktivací receptoru MC4 se má za to, že setmelanotid znovu obnoví aktivitu dráhy receptoru MC4, čímž se sníží hlad a podpoří úbytek tělesné hmotnosti prostřednictvím sníženého příjmu kalorií a zvýšeného výdeje energie.

Farmakodynamické účinky

Pigmentace kůže

Setmelanotid je selektivní agonista receptoru MC4 s menší aktivitou na receptoru pro melanokortin 1 (MC1). Receptor MC1 je exprimován na melanocytech a aktivace tohoto receptoru vede k hromadění melaninu a zvýšené pigmentaci kůže nezávisle na ultrafialovém záření (viz body 4.4 a 4.8).

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost setmelanotidu k léčbě obezity spojené s deficitem POMC a LEPR byla prokázána ve 2 identicky navržených jednoletých otevřených hlavních studiích, přičemž každá měla dvojitě zaslepené, placebem kontrolované vysazovací období:

- Do studie 1 (RM-493-012) byli zařazeni pacienti ve věku 6 let a více s geneticky potvrzenou obezitou spojenou s deficitem POMC (včetně PCSK1).
- Do studie 2 (RM-493-015) byli zařazeni pacienti ve věku 6 let a více s geneticky potvrzenou obezitou spojenou s deficitem LEPR.

V obou studiích měli dospělí pacienti index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m². Tělesná hmotnost u dětí byla ≥ 95 . percentil při posouzení dle růstového grafu.

Během období 2 až 12 týdnů probíhala titrace dávky, po které následovalo 10týdenní období otevřené léčby. Pacienti, kteří dosáhli úbytku tělesné hmotnosti nejméně 5 kg (nebo nejméně 5% úbytku tělesné hmotnosti, pokud byla výchozí tělesná hmotnost < 100 kg) na konci období otevřené léčby, pokračovali v dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném období vysazování přípravku v délce 8 týdnů (4týdenní léčba placebem a 4týdenní léčba setmelanotidem). Po vysazovací sekvenci pacienti znovu zahájili aktivní léčbu setmelanotidem na léčebné dávce po dobu až 32 týdnů. Dvacet jedna pacientů (10 ve studii 1 a 11 ve studii 2) bylo léčeno po dobu nejméně 1 roku a jsou zařazeni do analýz účinnosti.

Další podpůrné údaje byly shromážděny ve studii vedené zkoušejícím a v probíhající prodloužené studii.

Studie 1 (RM-493-012)

Ve studii 1 splnilo 80 % pacientů s obezitou spojenou s deficitem POMC primární cílový parametr, dosažení $\geq 10\%$ úbytku tělesné hmotnosti po 1 roce léčby setmelanotidem a 50 % pacientů s obezitou spojenou s deficitem POMC dosáhlo v 1 roce předem definovaného klinicky významného $\geq 25\%$ zlepšení skóre hladu z výchozí hodnoty (tabulka 5).

Ve studii 1 byly hlášeny statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální poklesy tělesné hmotnosti z výchozí hodnoty o 25,6 %. Změny hladu byly hodnoceny v 1 roce u pacientů ve věku ≥ 12 let na základě každodenně vyplňovaných dotazníků pacienta a pečovatele s ohledem na „většinou hlad během posledních 24 hodin“. Ve studii 1 byly hlášeny statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální poklesy výchozího stavu hladu jako týdenního průměru v posledních 24 hodinách o 27,1 % (tabulka 6).

Když byla léčba setmelanotidem vysazena u pacientů, u kterých došlo během 10týdenního otevřeného období k úbytku tělesné hmotnosti, během 4 týdnů podávání placebo u nich došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti (obrázek 1) a zvýšila se u nich průměrná skóre hladu.

Tabulka 5 Podíl pacientů, kteří dosáhli nejméně 10% úbytku tělesné hmotnosti, a podíl pacientů, kteří dosáhli nejméně 25% zlepšení každodenního hladu od výchozího stavu za 1 rok ve studii 1

Parametr	Statistické údaje	
Pacienti, kteří dosáhli nejméně 10% úbytku tělesné hmotnosti v 1 roce (N = 10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90 % CI ¹	(49,31 %, 96,32 %)
	Hodnota p ²	< 0,0001
Pacienti, kteří dosáhli nejméně 25% zlepšení hladu od výchozího stavu v 1 roce (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % CI ¹	(19,29, 80,71)
	Hodnota p ¹	0,0004

Pozn.: Analýzovaný soubor zahrnuje pacienty, kteří dostali nejméně 1 dávku hodnoceného léčivého přípravku a měli alespoň jedno výchozí vyšetření.

1 Z Clopper-Pearsonovy (exaktní) metody

2 Testování nulové hypotézy: podíl = 5 %

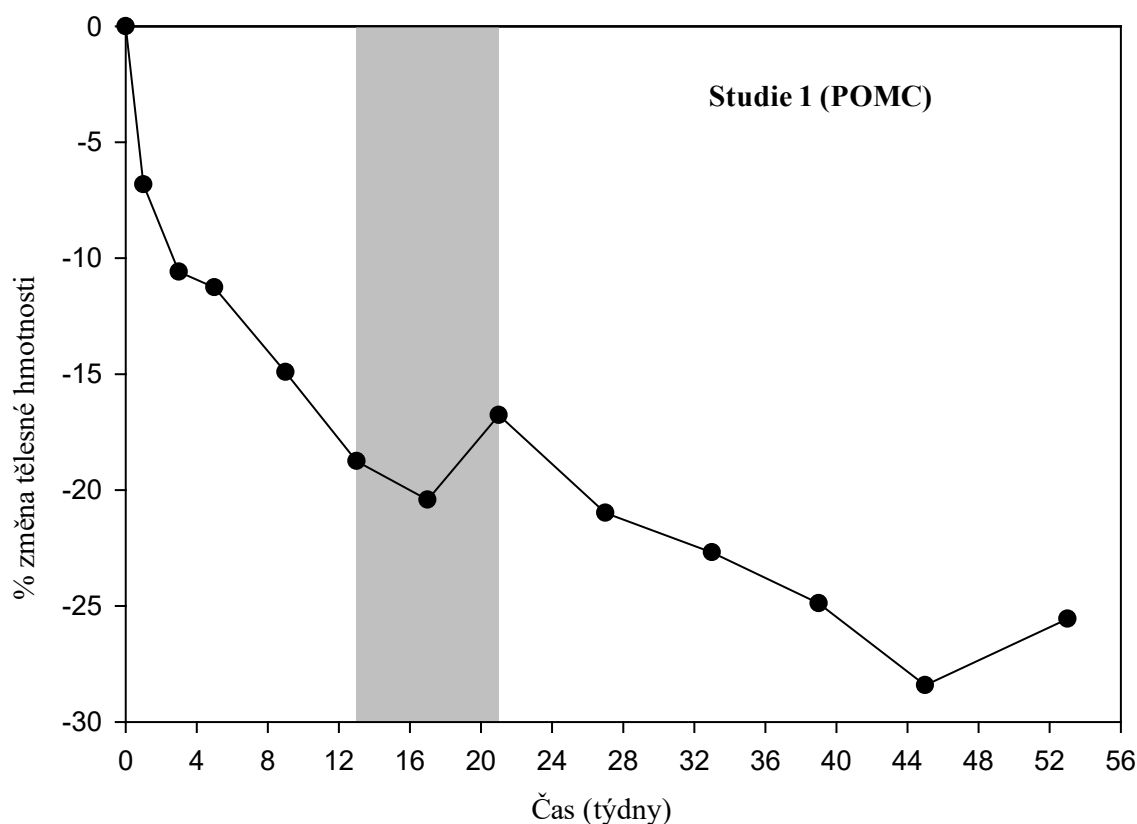
Tabulka 6 Procentuální změna z výchozího stavu tělesné hmotnosti a hladu v 1 roce ve studii 1

Parametr	Statistické údaje	Tělesná hmotnost (kg) (N = 9)	Skóre hladu ¹ (N = 7)
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Medián	114,7	8,0
	Min., max.	55,9, 186,7	7, 9
1 rok	Průměr (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Medián	82,7	6,0
	Min., max.	54,5, 121,8	3, 8
Procentuální změna od výchozího stavu do 1 roku (%)	Průměr (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Medián	-27,3	-14,29
	Min., max.	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	Aritmetický průměr LS	-25,39	-27,77
	90 % CI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	Hodnota p	< 0,0001	0,0005

Pozn.: Tato analýza zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného přípravku, měli alespoň jedno výchozí vyšetření a vykazovali úbytek tělesné hmotnosti ≥ 5 kg (nebo 5 % tělesné hmotnosti, jestliže byla tělesná hmotnost ve výchozím stavu < 100 kg) během 12týdenního otevřeného období léčby a postoupili do dvojitého zaslepeného, placebem kontrolovaného vysazovacího období.

¹ Hlad se pohybuje v rozmezí od 0 do 10 na škále Likertova typu; 0 = vůbec nejsem hladový a 10 = co možná nejhladovější. Skóre hladu se zapisovalo do deníku a bylo zprůměrováno k výpočtu týdenního skóre pro analýzu.

Obrázek 1 Procentuální změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty podle návštěvy (studie 1 [N = 9])



Studie 2 (RM-493-015)

Ve studii 2 splnilo 46 % pacientů s obezitou spojenou s deficitem LEPR primární cílový parametr, dosažení $\geq 10\%$ úbytku tělesné hmotnosti po 1 roce léčby setmelanotidem a 73 % pacientů s obezitou spojenou s deficitem LEPR dosáhlo v 1 roce předem definovaného klinicky významného $\geq 25\%$ zlepšení skóre hladu z výchozí hodnoty (tabulka 7).

Ve studii 2 byly hlášeny statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální poklesy tělesné hmotnosti z výchozí hodnoty o 12,5 %. Změny hladu byly hodnoceny v 1 roce u pacientů ve věku ≥ 12 let na základě každodenně vyplňovaných dotazníků pacienta a pečovatele s ohledem na „většinou hlad během posledních 24 hodin“. Ve studii 2 byly hlášeny statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální poklesy výchozího stavu hladu jako týdenního průměru v posledních 24 hodinách o 43,7 % (tabulka 8).

Když byla léčba setmelanotidem vysazena u pacientů, u kterých došlo během 10týdenního otevřeného období k úbytku tělesné hmotnosti, během 4 týdnů podávání placebo u nich došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti (obrázek 2) a zvýšila se u nich průměrná skóre hladu.

Tabulka 7 Podíl pacientů, kteří dosáhli nejméně 10% úbytku tělesné hmotnosti, a podíl pacientů, kteří dosáhli nejméně 25% zlepšení každodenního hladu od výchozího stavu za 1 rok ve studii 2

Parametr	Statistické údaje	
Pacienti, kteří dosáhli nejméně 10% úbytku tělesné hmotnosti v 1 roce (N = 11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % CI ¹	(19,96 %, 72,88 %)
	Hodnota p ²	0,0002
Pacienti, kteří dosáhli nejméně 25% zlepšení hladu od výchozího stavu v 1 roce (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % CI ¹	(43,56, 92,12)
	Hodnota p ¹	< 0,0001

Pozn.: Analýzovaný soubor zahrnuje pacienty, kteří dostali nejméně 1 dávku hodnoceného léčivého přípravku a měli alespoň jedno výchozí vyšetření.

Z Clopper-Pearsonovy (exaktní) metody

Testování nulové hypotézy: podíl = 5 %

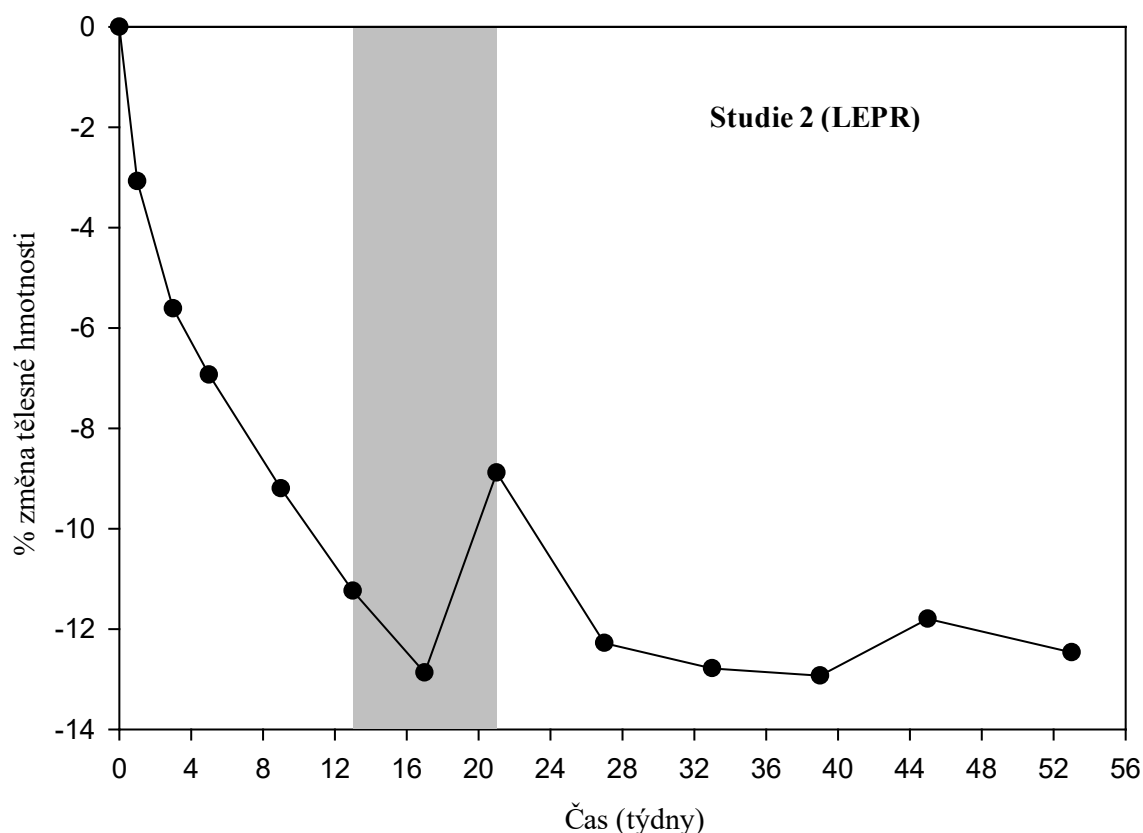
Tabulka 8 Procentuální změna z výchozího stavu tělesné hmotnosti a hladu v 1 roce ve studii 2

Parametr	Statistické údaje	Tělesná hmotnost (kg) (N = 7)	Skóre hladu ¹ (N = 7)
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Medián	120,5	7,0
	Min., max.	89,4, 170,4	6, 8
1 rok	Průměr (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Medián	104,1	3,0
	Min., max.	81,7, 149,9	2, 8
Procentuální změna od výchozího stavu do 1 roku (%)	Průměr (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Medián	-15,3	-52,7
	Min., max.	-23,3, 0,1	-67,0
	Aritmetický průměr LS	-12,47	-41,93
	90 % CI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	Hodnota p	< 0,0001	< 0,0001

Pozn.: Tato analýza zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného přípravku, měli alespoň jedno výchozí vyšetření a vykazovali úbytek tělesné hmotnosti ≥ 5 kg (nebo 5 % tělesné hmotnosti, jestliže byla tělesná hmotnost ve výchozím stavu < 100 kg) během 12týdenního otevřeného období léčby a postoupili do dvojitého zaslepeného, placebem kontrolovaného vysazovacího období.

¹ Hlad se pohybuje v rozmezí od 0 do 10 na škále Likertova typu; 0 = vůbec nejsem hladový a 10 = co možná nejhladovější. Skóre hladu se zapisovalo do deníku a bylo zprůměrováno k výpočtu týdenního skóre pro analýzu.

Obrázek 2 Procentuální změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty podle návštěvy (studie 2 [N = 7])



Pediatrická populace

V klinických studiích bylo 14 pacientů léčených setmelanotidem ve věku 6 až 17 let na počátku studie (výchozí stav). Celkově byla účinnost a bezpečnost u těchto mladších pacientů podobná jako u starších studovaných pacientů. Byly prokázány významné poklesy BMI. U pacientů, kteří ještě nedokončili svůj růst, byla během období studie pozorována náležitá progresse v pubertálním vývoji a nárůst výšky.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií se setmelanotidem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě poruch chuti k jídlu a obecné výživy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrná $C_{max,ss}$, AUC_{tau} v ustáleném stavu a údolní koncentrace setmelanotidu při dávce 3 mg podávané subkutánně zdravým obézním dobrovolníkům (N = 6) jednou denně po dobu 12 týdnů činily 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml a 6,77 ng/ml. Plazmatických koncentrací setmelanotidu v ustáleném stavu bylo dosaženo během 2 dnů každodenního podávání 1–3 mg setmelanotidu. Nahromadění setmelanotidu v systémovém oběhu během podávání jednou denně po dobu 12 týdnů bylo přibližně 30 %. AUC a C_{max} setmelanotidu se po subkutánním podání vícero dávek v navrhovaném rozsahu dávkování (1–3 mg) zvyšovaly úměrně.

Byl proveden populační FK model sestávající ze 120 subjektů v 8 studiích u zdravých obézních pacientů nebo pacientů se vzácnými genetickými poruchami vedoucími k obezitě. Studovaná populace sestávala z 51 mužů a 69 žen ve věku v rozmezí od 10 do 65 let a s tělesnou hmotností v rozmezí od 55,9 do 209 kg. V datovém souboru byly 4 děti ve věku 10 až < 12 let a 19 dospívajících ve věku 12

až < 17 let. Do studií bylo zařazeno 29 zdravých obézních subjektů a 91 pacientů se vzácnými genetickými poruchami vedoucími k obezitě.

Absorpce

Po subkutánní injekci setmelanotidu se plazmatické koncentrace setmelanotidu v ustáleném stavu pomalu zvyšovaly a dosáhly maximální koncentrace v mediánu $t_{\max}$ 8,0 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost po subkutánním podání setmelanotidu nebyla u lidí zkoumána. Odhadovaná interindividuální variabilita (CV%) z populačního FK modelu byla 28,7 % (CL/F) a intraindividuální variabilita byla 27,6 %.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem setmelanotidu po subkutánním podávání setmelanotidu v dávce 3 mg jednou denně byl odhadnut z populačního FK modelu na hodnotu 48,7 l. Setmelanotid se váže na lidský plazmatický protein ze 79,1 %.

Experimenty *in vitro* naznačují, že setmelanotid není substrátem OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ani OCT2.

Údaje *in vitro* naznačují, že je velmi nepravděpodobné, že by byl setmelanotid substrátem P-gp nebo BCRP.

Biotransformace

Zdalo se, že setmelanotid není metabolizován jaterními mikrozomy nebo hepatocyty nebo ledvinovými mikrozomy u potkana, opice nebo člověka.

Eliminace

Efektivní poločas eliminace setmelanotidu ($t_{1/2}$) byl přibližně 11 hodin. Průměrná zdánlivá clearance setmelanotidu po subkutánním podávání setmelanotidu v dávce 3 mg jednou denně byla odhadnuta z populačního FK modelu na hodnotu 4,86 l/h.

Přibližně 39 % podané dávky setmelanotidu bylo vyloučeno v nezměněné formě v moči během 24hodinového intervalu dávkování po subkutánním podávání 3 mg jednou denně.

Linearita/nelinearita

AUC a $C_{\max}$ setmelanotidu se po subkutánním podání vícero dávek v navrhovaném rozsahu dávkování (1–3 mg) zvyšovaly přibližně lineárně s dávkou.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Setmelanotid byl hodnocen u pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let). Simulace z populačních FK analýz naznačují nepatrně vyšší expozici u mladších pacientů (kteří mají rovněž nižší tělesnou hmotnost) a poskytují podpůrné důkazy pro režim dávkování u pacientů ve věku 6 let a starších.

Starší pacienti

Setmelanotid nebyl hodnocen u starších pacientů.

Porucha funkce ledvin

Většina pacientů v klinických studiích měla normální funkci ledvin. Populační FK analýza naznačuje sníženou clearanci u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s mírnou poruchou funkce ledvin (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) mají dodržovat modifikovaný režim dávkování (viz bod 4.2, tabulka 3). Přípravek IMCIVREE se nedoporučuje podávat pacientům se středně závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) nebo se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

Setmelanotid je stabilní v hepatocytech potkana a opice, a proto nebyla provedena studie u pacientů s poruchou funkce jater. Přípravek IMCIVREE se nemá podávat pacientům s poruchou funkce jater.

Tělesná hmotnost

Hodnota CL/F setmelanotidu se lišila v závislosti na tělesné hmotnosti dle fixního alometrického vztahu.

Pohlaví

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice setmelanotidu na základě pohlaví.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, fertility, teratogenity nebo postnatálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Vývojová reprodukční studie u králíků odhalila zvýšení embryofetální resorpce a post-implantační ztráty u březích samic králíka ošetřených setmelanotidem. Tyto účinky se přičítaly extrémnímu snížení konzumace potravy matkou souvisejícímu s primárním farmakodynamickým působením setmelanotidu. Podobné snížení konzumace potravy a s ním související embryofetální ztráta nebyly pozorovány ve vývojové reprodukční studii u potkanů. U žádného z těchto druhů nebyly pozorovány teratogenní účinky.

V mléce potkanů byly 2 hodiny po subkutánní injekci pozorovány koncentrace setmelanotidu související s dávkou ve fázi před odstavením ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů. V plazmě kojených mláďat nebyly při jakékoli dávce detekovány žádné kvantifikovatelné koncentrace setmelanotidu.

Oproti primátům byly u potkanů a miniprasat pozorovány variabilní kardiovaskulární účinky, jako je zvýšená srdeční frekvence a krevní tlak. Důvod těchto mezidruhových rozdílů zůstává nejasný. U potkanů byly na dávce závislé účinky setmelanotidu na srdeční frekvenci a krevní tlak spojeny se zvýšením tonu sympatiku a zjistilo se, že se při opakovaném každodenním podávání dávky postupně zmenšují.

U dospělých potkanů a opic byla po dlouhodobém podávání pozorována minimální cytoplazmatická vakuolizace v choroidálním plexu související s pomocnou látkou mPEG-DSPE. Vakuolizace v choroidálním plexu nebyla pozorována u juvenilních potkanů ošetřovaných setmelanotidem/mPEG-DSPE od 7. do 55. postnatálního dne v dávce rovnající se 9,5násobku lidské dávky mPEG-DSPE od 3 mg setmelanotidu na bázi mg/m²/den.

Dostupné údaje o karcinogenitě u myši Tg.rasH2 naznačují, že setmelanotid/mPEG-DSPE nepředstavuje karcinogenní riziko pro pacienty, přičemž bezpečnostní rozpětí pro setmelanotid je 17 na základě AUC a rozpětí dávky pro mPEG-DSPE je 16 na bázi mg/m²/den, při klinické dávce 3 mg/den. Vzhledem k nepřítomnosti pro-karcinogenních obav na základě dostupných neklinických a klinických údajů o setmelanotidu nebyla provedena 2letá studie karcinogenity u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl MPEG-DSPE
Sodná sůl karmelosy
Mannitol
Fenol
Benzylalkohol
Dihydrát dinatrium-edetátu
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním použití

28 dnů nebo do data použitelnosti (podle toho, co nastane dříve)

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dnů při teplotě 2–30 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při teplotě 2 °C až 30 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřené injekční lahvičky lze uchovávat při pokojové teplotě, která nesmí přesáhnout 30 °C, po dobu až 30 dnů.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2R vícedávková injekční lahvička z čirého skla typu I s bromobutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Velikost balení: 1 vícedávková injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek IMCIVREE se má vyndat z chladničky přibližně 15 minut před podáním. Alternativně mohou pacienti přípravek před podáním zahřát válením lahvičky opatrně mezi dlaněmi svých rukou po dobu 60 sekund.

Přípravek IMCIVREE je nutné před každou injekcí prohlédnout a roztok se nemá používat, jestliže je zakalený nebo obsahuje částice.

Je-li přípravek IMCIVREE vystaven teplotám $> 30\text{ }^{\circ}\text{C}$, má se zlikvidovat a nesmí se používat.

Vždy použijte na každou injekci novou injekční stříkačku, abyste zabránili kontaminaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Rhythm Pharmaceuticals Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1564/0001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Recipharm Monts S.A.S.
18 Rue De Montbazon
Monts
37260
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (*viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2*).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Evropské unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMCIVREE 10 mg/ml injekční roztok
setmelanotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje v 1 ml injekčního roztoku setmelanotidum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sodná sůl MPEG-DSPE, sodná sůl karmelosy, mannitol, fenol, benzylalkohol, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci.

Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

1 vícedávková injekční lahvička (1 ml).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřená injekční lahvička
Uchovávejte v chladničce.

Po otevření
Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Zlikvidujte za 28 dní.
Datum otevření:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Rhythm Pharmaceuticals Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1564/0001

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

IMCIVREE

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IMCIVREE 10 mg/ml injekce
setmelanotidum
Pro s.c. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Vícedávková injekční lahvička (1 ml)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

IMCIVREE 10 mg/ml injekční roztok setmelanotidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IMCIVREE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat
3. Jak se přípravek IMCIVREE používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMCIVREE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IMCIVREE a k čemu se používá

Přípravek IMCIVREE obsahuje léčivou látku setmelanotidum. Používá se u dospělých a dětí ve věku 6 let a více k léčbě obezity způsobené určitými genetickými poruchami, které ovlivňují to, jak mozek ovládá pocit hladu.

Genetické poruchy, k jejichž léčbě se tento léčivý přípravek používá, jsou:

- obezita způsobená deficitem POMC (proopiomelanokortinu),
- obezita způsobená deficitem PCSK1 (proproteinová konvertáza subtilisin/kexin typu 1),
- obezita způsobená deficitem LEPR (leptinový receptor).

Lidé s těmito poruchami mají nedostatek určitých přirozených látek, které se účastní ovládání chuti k jídlu, nebo u nich tyto látky nefungují správně. To zvyšuje míru hladu a vede k obezitě. Tento léčivý přípravek pomáhá obnovit ovládání chuti k jídlu a snižuje příznaky tohoto stavu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat

Nepoužívejte přípravek IMCIVREE

- jestliže jste alergický(á) na setmelanotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku IMCIVREE se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Než zahájíte léčbu tímto léčivým přípravkem a během ní by Vám měl lékař vyšetřit kůži, zda se na ní nevyskytují znaménka nebo tmavé oblasti. Při používání tohoto léčivého přípravku se Vám může na

kůži vytvořit více znamének nebo tmavých skvrn. Kontrola před zahájením léčby Vám pomůže zjistit, která znaménka jsou nová a objevila se po užívání tohoto léčivého přípravku.

U pacientů mužského pohlaví je velmi častý (může postihnout více než 1 osobu z 10) výskyt spontánní erekce penisu během užívání tohoto léčivého přípravku. Pokud erekce trvá déle než 4 hodiny, vyhledejte prosím akutně lékařskou pomoc. Dlouhotrvající erekce (priapismus) mohou snížit Vaši schopnost dosáhnout erekce v budoucnu, pokud zůstanou neléčené.

Děti

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 6 let, protože o použití u těchto dětí nejsou k dispozici žádné informace.

Další léčivé přípravky a přípravek IMCIVREE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Podávání přípravku IMCIVREE v těhotenství nebo když se snažíte otěhotnět se nedoporučuje, neboť u těhotných žen nebyl studován. Úbytek tělesné hmotnosti během těhotenství může dítě poškodit.

Jestliže kojíte, před užitím tohoto léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere přínosy a rizika užívání přípravku IMCIVREE v tomto období.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek by neměl mít žádný účinek na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek IMCIVREE obsahuje benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg benzylalkoholu v 1 ml, což odpovídá 1 mg v jednom mg Vaší dávky.

Benzylalkohol může způsobovat alergické reakce.

Jestliže jste těhotná nebo kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Je to důležité proto, že benzylalkohol se může ve Vašem těle hromadit a může způsobovat nežádoucí účinky (zvané „metabolická acidóza“).

Jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Je to důležité proto, že benzylalkohol se může ve Vašem těle hromadit a může způsobovat nežádoucí účinky (zvané „metabolická acidóza“).

Přípravek IMCIVREE obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IMCIVREE používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek IMCIVREE se podává podkožní injekcí jednou denně, na počátku dne. Tento léčivý přípravek je určený k dlouhodobému podávání.

Váš lékař Vám doporučí správnou dávku k podání injekcí. U dospělých a dětí ve věku 12 let a více se

lčba zahazuje dávku 1 mg denně (injekce 0,1 ml) po první 2 týdny a poté se dávka zvýší na 2 mg (0,2 ml) denně.

Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně dobře a nežádoucí účinky jsou přijatelné, může Vám lékař zvýšit dávku na 2,5 mg (0,25 ml) denně.

Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně dobře a nežádoucí účinky jsou přijatelné, může Vám lékař zvýšit dávku na 3,0 mg (0,3 ml) denně.

U dětí ve věku 6 až < 12 let jsou doporučené dávky tyto:

Týden léčby	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Týden 3–5	1 mg	0,1 ml
Týden 6 a dále	2 mg	0,2 ml
Není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2,5 mg	0,25 ml

U dospělých a dětí ve věku 6 let a více s mírným onemocněním ledvin se léčba zahazuje dávku 0,5 mg denně (injekce 0,05 ml) po první 2 týdny a poté se dávka zvýší na 1 mg (0,1 ml) denně.

Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně dobře a nežádoucí účinky jsou přijatelné, může Vám lékař zvýšit dávku na 2 mg (0,2 ml) denně.

U pacientů ve věku 6 až méně než 12 let s mírným onemocněním ledvin je maximální dávka 2 mg (0,2 ml) denně.

Pokud u dospělých a dětí ve věku více než 12 let s mírným onemocněním ledvin denní dávka 2 mg (0,2 ml) nepůsobí dostatečně dobře a nežádoucí účinky jsou přijatelné, může Vám lékař zvýšit dávku na 2,5 (0,25 ml) denně. Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně dobře a nežádoucí účinky jsou přijatelné, může Vám lékař zvýšit dávku na 3 mg (0,3 ml) denně.

Pokud máte středně závažné nebo závažné onemocnění ledvin, neměl(a) byste tento léčivý přípravek používat.

Váš lékař by měl pravidelně kontrolovat, jak dobře tento léčivý přípravek působí, a může Vám dle potřeby upravit dávku. U rostoucích dětí a dospívajících je třeba sledovat dopad úbytku tělesné hmotnosti na růst a vývoj.

Tento léčivý přípravek je určen k dlouhodobému používání. Ukončení používání nebo nepravidelné používání může vést k návratu nebo zhoršení Vašich příznaků. Ujistěte se, že pečlivě dodržujete režim dávkování dle pokynů Vašeho lékaře nebo lékárníka.

Jak podávat injekci přípravku IMCIVREE

Přípravek IMCIVREE se podává injekcí do tukové vrstvy pod kůží na břiše. Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám ukážou, jak se to dělá. Jakmile Vám půjde podání injekce sobě nebo Vašemu dítěti dobře, budete to moci provádět doma.

Přípravek IMCIVREE se má injikovat na počátku dne, aby se maximalizovalo snížení hladu během bdělého stavu. Přípravek IMCIVREE lze podávat bez ohledu na načasování jídel.

Před podáním injekce přípravku IMCIVREE si prosím přečtěte pečlivě následující pokyny.

1. krok Příprava na injekci

- Připravte si pomůcky, které budete potřebovat, a umístěte je na čistý, rovný povrch.

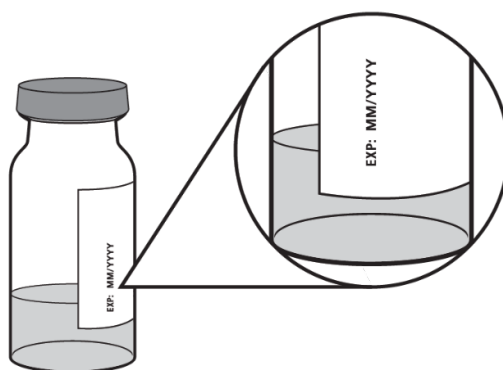
Budete potřebovat tyto pomůcky, které se dodávají samostatně:



- Umyjte si ruce mýdlem a teplou vodou.
- Otevřete balení 2 alkoholových tamponů a gázového kompresu.

2. krok Prohlédněte si injekční lahvičku

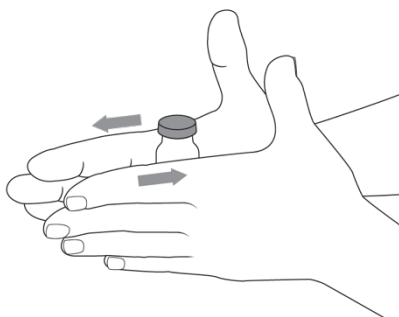
- Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku injekční lahvičky, které je uvedeno za „EXP“: MM/RRRR.



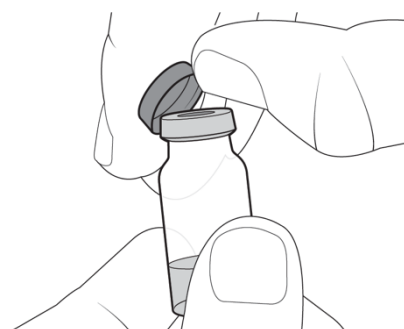
- Kapalina by měla být čirá až nažloutlá.
- Nepoužívejte přípravek jestliže:
 - uplynula doba použitelnosti,
 - je kapalina zakalená,
 - v injekční lahvičce plavou částice,
 - je plastový uzávěr na nové injekční lahvičce prasklý nebo chybí,
 - byla injekční lahvička uchovávána při teplotách vyšších než 30 °C.

3. krok Příprava injekční lahvičky

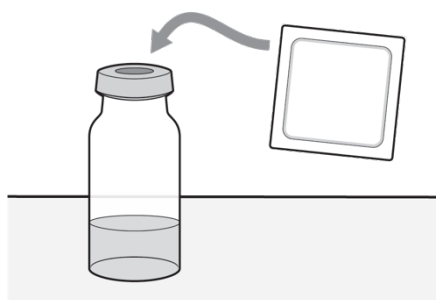
- Před použitím nechte injekční lahvičku dosáhnout pokojové teploty. Můžete to udělat tak, že injekční lahvičku vyjmete z chladničky 15 minut před injekcí nebo ji budete opatrně válet mezi svými dlaněmi po dobu 60 sekund.
- Nepoužívejte teplou vodu, mikrovlnnou troubu ani žádný jiný přístroj k zahřátí injekční lahvičky.
- Lahvičku neprotřepávejte.



- Používáte-li novou injekční lahvičku, sejměte plastové víčko a vyhoďte ho do domácího odpadu.

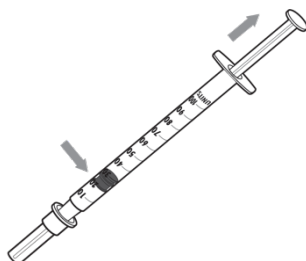


- Očistěte vrchní část šedé zátky injekční lahvičky alkoholovým tamponem. Použitý alkoholový tampon vyhoďte do domácího odpadu.
- Nevytahujte zátku z injekční lahvičky.



4. krok Příprava injekční stříkačky

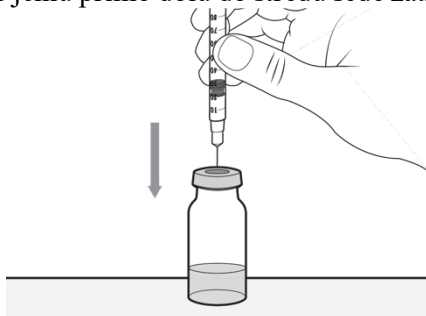
- Použijte 1ml injekční stříkačku s jehlou 28 G nebo 29G x ½ palce.
- Nechte ochranný kryt jehly nasazený a zatáhněte za píst, abyste stříkačku naplnili vzduchem



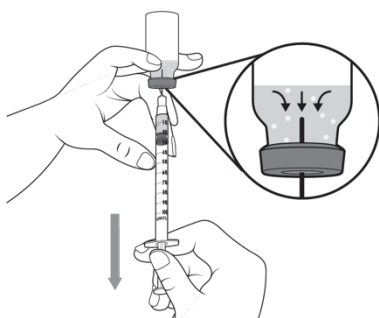
odpovídajícím obsahu léčivého přípravku, který se má použít.

- Sundejte ochranný kryt jehly ze stříkačky. Stáhněte kryt přímo pryč a směrem od Vašeho těla.

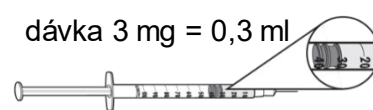
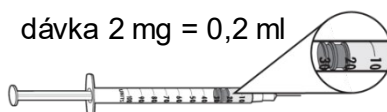
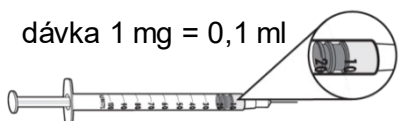
- Položte injekční lahvičku svisle na rovný povrch. Držte injekční stříkačku a umístěte ji přímo nad injekční lahvičku. Zaveďte jehlu přímo dolů do středu šedé zátky injekční lahvičky.



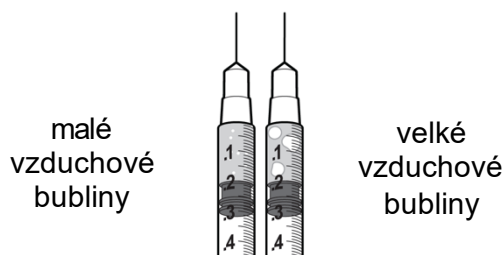
- Zatlačte píst směrem dolů, abyste injikovali vzduch ze stříkačky do lahvičky.
- Aniž byste vytahovali jehlu, převraťte injekční lahvičku dnem vzhůru.
- Ujistěte se, že je hrot jehly plně ponořen do kapaliny léčivého přípravku a není ve vzduchu nad kapalinou.



- Pomalu táhněte za píst, aby se stříkačka naplnila požadovaným množstvím přípravku pro Vaši dávku. Při odměrování své dávky se ujistěte, že jednotky odečítáte od konce, který je nejbližší černé pryžové zarážce.

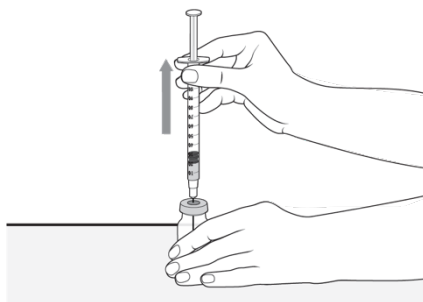


- Nechte jehlu v injekční lahvičce a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce velké vzduchové bubliny.



- Jestliže uvidíte vzduchové bubliny, bude třeba je ze stříkačky odstranit. Odstranění:
 - Jemně poklepejte prstem na bok stříkačky, aby se vzduchová bublina posunula k horní části injekční stříkačky.
 - Vyprázdněte injekční stříkačku zpět do lahvičky.
 - Podle výše uvedených kroků stříkačku znovu naplňte. Tentokrát táhněte za píst pomaleji a ujistěte se, že je hrot jehly po celou dobu plně ponořen do kapaliny v injekční lahvičce, aby se snížilo riziko vzduchových bublin.

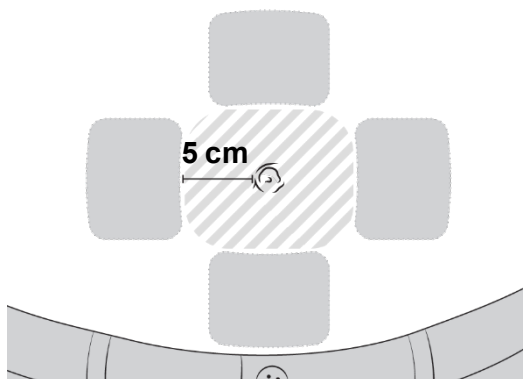
- Jakmile nejsou v injekční stříkačce žádné velké vzduchové bubliny, umístěte injekční lahvičku svisle na pevný povrch.
- Jednou rukou držte injekční lahvičku a mezi konečky prstů druhé ruky držte tělo stříkačky. Vytáhněte jehlu přímo nahoru, pryč z lahvičky.



- Položte stříkačku na pevný povrch, ujistěte se, že se jehla nedotýká povrchu. Nevracejte kryt na jehlu.

5. krok Příprava místa injekce

- Zvolte si oblast na břiše k podání injekce.
 - Místo injekce každý den měňte.
 - Ujistěte se, že je místo injekce vzdáleno nejméně 5 cm od pupíku.
 - Nepodávejte injekci do místa, které je červené, oteklé nebo podrážděné.



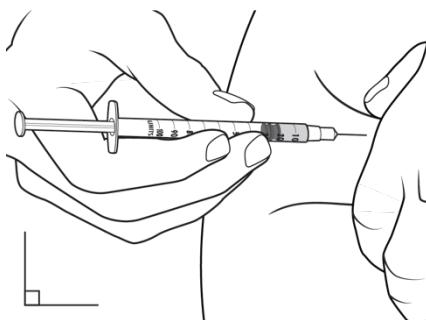
- Kruhovým pohybem očistěte zvolené místo injekce druhým alkoholovým tamponem.
- Ponechte kůži cca 10 sekund oschnout.
- Nedotýkejte se očištěné oblasti, neovívejte ji ani na ni nefoukejte.

6. krok Podání injekce přípravku IMCIVREE

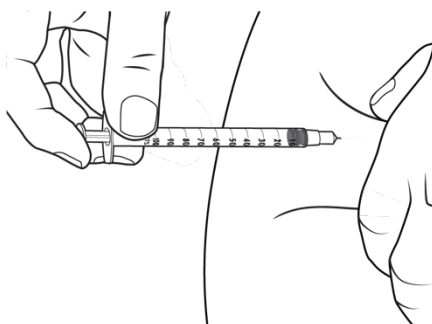
- Uchopte injekční stříkačku mezi palec a ukazovák ruky, se kterou píšete.
- Palcem a ukazovákem druhé ruky jemně vytvořte kožní řasu z cca 5 cm kůže. Ujistěte se, že kožní řasu stále držíte, dokud nebude aplikace injekce dokončena.



- Držte střed injekční stříkačky v 90° úhlu ke kůži a zatlačte jehlu přímo do místa injekce a ujistěte se, že jste jehlu zavedli celou.
- Při zavádění jehly nedržte píst ani na něj netlačte.



- Držte tělo injekční stříkačky mezi palcem a prostředníčkem a ukazovákem pomalu stlačujte píst, abyste injikovali léčivý přípravek.



- Po injikování přípravku IMCIVREE počítejte do 5, abyste se ujistili, že všechno léčivé přípravek opustil stříkačku.
- Uvolněte kožní řasu a vytáhněte jehlu.
- Pomocí gázového kompresu jemně zatlačte na místo injekce a poté gázový kompres vyhodte do domácího odpadu.
- Použitou injekční stříkačku dejte do nádoby na ostré předměty. Nevyhazujte ji do domácího odpadu.
- Pokud je v injekční lahvičce zbytek léčivého přípravku, vložte ji zpět do krabičky a uchovávejte ji buď v chladničce, nebo na bezpečném místě při teplotě méně než 30 °C až do doby další dávky.

Jestliže jste použil(a) více přípravku IMCIVREE, než jste měl(a)

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě použili více přípravku IMCIVREE, než jste měli, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IMCIVREE

Pokud si zapomenete podat injekci přípravku, vynechejte uvedenou dávku a injikujte si svou další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek IMCIVREE

Jestliže přestanete používat tento léčivý přípravek, může se Váš hlad vrátit a Vaše tělesná hmotnost může přestat klesat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- tmavé nebo zabarvené oblasti nebo skvrny na kůži,
- nová mateřská znaménka nebo výrůstky na kůži,
- bolest, vznik modřin nebo zánět (zčervenání a/nebo otok) v místě injekce,
- nevolnost,
- bolest hlavy.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- suchá, červená nebo svědivá kůže,
- vyrážka,
- bolest,
- zimnice,
- zvýšené pocení,
- pocit únavy,
- zvracení,
- sucho v ústech,
- průjem a plynatost,
- pocit zácpy,
- bolest břicha,
- pocit závratě,
- erekce penisu,
- potíže se spánkem,
- pocit deprese,
- kožní novotvar,
- bolest zad,
- svalové křeče,
- změna barvy očního bělma,
- vertigo,
- myalgie (bolest svalů).

Méně časté (mohou postihnout více než 1 osobu ze 100)

- bulka na kůži,
- změna barvy nehtů nebo rýhy na nehtech,
- bolest na hrudi,
- citlivost na chlad,
- pocit chladu,
- pocit horka,
- změna barvy dásní,
- nadýmání břicha,
- zvýšená tvorba slin,
- ospalost,
- zvýšená citlivost zraku, zvýšená citlivost na zvuk, dotek, pach,
- migrenová bolest hlavy,
- poruchy chuti,
- porucha ejakulace,
- citlivost genitálií,
- zvýšená nebo snížená sexuální touha,
- porucha spánku,
- novotvar v oblasti oka,
- bolesti kloubů,
- zívání,
- zežloutnutí očí,

- návaly horka,
- vypadávání vlasů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMCIVREE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek IMCIVREE se má uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C až do doby použitelnosti na krabičce. Alternativně lze přípravek IMCIVREE uchovávat při pokojové teplotě, ne vyšší než 30 °C, po dobu až 30 dnů nebo do doby použitelnosti, podle toho, co nastane dříve. Uchovávejte všechny injekční lahvičky (i ty otevřené) v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem. Po prvním použití injekční lahvičky ji po 28 dnech zlikvidujte.

Tento léčivý přípravek chraňte před mrazem.

Je-li přípravek IMCIVREE vystaven teplotám nad 30 °C, nepoužívejte ho a zlikvidujte ho podle místních pokynů. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete plovoucích částic nebo zakalenosti.

Vždy použijte na každou injekci novou injekční stříkačku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IMCIVREE obsahuje

- Léčivou látkou je setmelanotidum. Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje v 1 ml injekčního roztoku setmelanotidum 10 mg.

Dalšími složkami jsou:

- benzylalkohol (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat),
- sodná sůl MPEG-DSPE,
- sodná sůl karmelosy (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat),
- mannitol,
- fenol,
- dihydrát dinatrium-edetátu (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat),
- voda pro injekci.

Jak přípravek IMCIVREE vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IMCIVREE je čirý, bezbarvý až mírně zbarvený roztok.

Tento léčivý přípravek je dodáván v injekčních lahvičkách z čirého skla se zátkou a uzávěrem

obsahujících 1 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci
Rhythm Pharmaceuticals Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irsko

Výrobce
Recipharm Monts S.A.S.
18 Rue De Montbazon
Monts
37260
FRANCIE

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>