

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imcivree 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 10 mg setmelanotidia.

Jokainen injektioampulli sisältää 10 mg setmelanotidia 1 ml:ssa injektioaiheesta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml liuosta sisältää 10 mg bentsoyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalea liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imcivree on tarkoitettu lihavuuden hoitoon ja näläntunteen hallintaan, kun ne liittyvät aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten geneettisesti vahvistettuun Bardet–Biedlin oireyhtymään (BBS), bialleellisen pro-opiomelanokortiinin (POMC:n) sekä PCSK1:n heikentyneen toiminnan aiheuttamaan puutokseen tai bialleellisen leptiinireseptorin (LEPR) puutokseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Imcivreetä määräävän ja hoitoa valvovan lääkärin on oltava perehtynyt lihavuuden hoitoon ja sen taustalla olevan geneettisen etiologian selvittämiseen.

Annostus

POMC:n heikentynyt toiminta, mukaan lukien PCSK1:n heikentynyt toiminta ja LEPR:n puutos

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Aikuisten ja 12–17-vuotiaiden lasten aloitusannos on 1 mg kerran päivässä injektiona ihon alle kahden viikon ajan. Jos potilas sietää setmelanotidia hyvin (ks. kohta 4.4), annosta voidaan suurentaa kahden viikon kuluttua siten, että ihon alle annetaan injektiona 2 mg kerran päivässä (taulukko 1). Jos potilas ei siedä annoksen suurentamista, hoitoa voidaan jatkaa annoksella 1 mg kerran päivässä.

Jos aikuispotilaiden tavoitteena on tavallista suurempi painonlasku, annosta voidaan suurentaa 2,5 mg:aan, joka annetaan kerran päivässä injektiona ihon alle. Jos potilas sietää 2,5 mg:n päivittäisannosta hyvin, annosta voidaan suurentaa kerran päivässä otettavaan 3 mg:aan (taulukko 1).

Jos 12–17-vuotiaiden potilaiden paino pysyy 90. persentiilin yläpuolella 2 mg kerran päivässä injektiona ihon alle annettavalla annoksella ja jos tavoitteena on tavallista suurempi painonlasku, annosta voidaan suurentaa 2,5 mg:aan, mutta enimmäisannos on kuitenkin 3 mg kerran päivässä (taulukko 1).

Taulukko 1 Annoksen titraus aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla lapsipotilailla

Viikko	Päivittäinen annos	Injektoitava tilavuus
Viikot 1-2	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön ja jos potilas sietää 2 mg kerran päivässä -annosta hyvin	2,5 mg kerran päivässä	0,25 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön ja jos potilas sietää 2,5 mg kerran päivässä -annosta hyvin	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Pediatriset potilaat (ikä 6 – <12 vuotta)

Potilaiden, joiden ikä on 6 – <12 vuotta, aloitusannos on 0,5 mg kerran päivässä injektiona ihon alle kahden viikon ajan. Jos potilas sietää annosta hyvin, kahden viikon kuluttua annosta voidaan suurentaa 1 mg:aan, joka annetaan kerran päivässä. Jos lapsipotilas ei siedä annoksen suurentamista, hoitoa voidaan jatkaa annoksella 0,5 mg kerran päivässä. Jos potilas sietää 1 mg:n annosta hyvin, annosta voidaan suurentaa 2 mg:aan, joka annetaan kerran päivässä. Jos paino pysyy 90. persentiilin yläpuolella 2 mg kerran päivässä injektiona ihon alle -annoksella ja jos tavoitteena on tavallista suurempi painonlasku, annosta voidaan suurentaa 2,5 mg:aan, joka annetaan kerran päivässä (taulukko 2).

Taulukko 2 Lapsipotilaiden (ikä 6 – <12 vuotta) annoksen titraus

Viikko	Päivittäinen annos	Injektoitava tilavuus
6 – <12-vuotiaat lapset		
Viikot 1-2	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikot 3-5	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Viikko 6 ja siitä eteenpäin	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön ja jos potilas sietää 2 mg kerran päivässä -annosta hyvin	2,5 mg kerran päivässä	0,25 ml kerran päivässä

Lääkettä määränneen lääkärin on arvioitava potilaan vaste setmelanotidihoidolle säännöllisesti. Kasvavilla lapsilla on arvioitava painonlaskun vaikutusta kasvuun ja kehittymiseen (ks. kohta 4.4).

Setmelanotidiin liittyvä painonlasku ja näläntunteen hallinta voi jatkua niin kauan kuin hoitoa jatketaan keskeytyksellä. Jos hoito keskeytetään tai jos annostusohjeita ei noudateta, POMC- ja LEPR-puutokseen liittyvän lihavuuden oireet palaavat.

Bardet–Biedlin oireyhtymä (BBS)

Aikuiset ja yli 16-vuotiaat lapset

Aikuisten ja 16–17-vuotiaiden lasten kohdalla on noudatettava taulukossa 3 esitettyä annoksen titrausta.

Taulukko 3 Annoksen titraus aikuisille ja vähintään 16-vuotiaalle pediatriksille potilaille

Viikko	Päivittäinen annos	Injektoitava tilavuus
Viikot 1–2	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin (jos potilas sietää 2 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Jos potilas ei siedä 2 mg:n aloitusannosta, pienennä annosta 1 mg:aan (0,1 ml) kerran päivässä. Jos potilas sietää 1 mg kerran päivässä -annosta, jatka annoksen titrausta.

Jos potilas ei siedä aloitusannoksen jälkeistä annosta, pienennä annosta edelliselle annostasolle. Jos potilas sietää pienennettyä annosta, jatka annoksen titrausta.

Pediatriset potilaat (6 – <16-vuotiaat lapset)

6–<16-vuotiaiden potilaiden kohdalla on noudatettava annoksen titrausta taulukon 4 mukaisesti.

Taulukko 4 Annoksen titraus 6–<16-vuotiaille pediatriksille potilaille

Viikko	Päivittäinen annos	Injektoitava tilavuus
Viikko 1	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Viikko 2 (jos potilas sietää 1 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin (jos potilas sietää 2 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Jos potilas ei siedä 1 mg:n aloitusannosta, pienennä annosta 0,5 mg:aan (0,05 ml) kerran päivässä. Jos potilas sietää 0,5 mg kerran päivässä -annosta, lisää annosta 1 mg:aan kerran päivässä ja jatka annoksen titrausta.

Lääkettä määränneen lääkärin on arvioitava potilaan vaste setmelanotidihoidolle säännöllisesti.

Kasvavilla lapsilla on arvioitava painonlaskun vaikutusta kasvuun ja kehittymiseen (ks. kohta 4.4).

Setmelanotidiin liittyvä painonlasku ja näläntunteen hallinta voi jatkua niin kauan kuin hoitoa jatketaan keskeytyksettä. Jos hoito keskeytetään tai jos annostusohjeita ei noudateta, lihavuuden ja/tai näläntunteen oireet Bardet–Biedlin oireyhtymä -potilailla palaavat.

Annoksen unohtaminen

Jos annos jää ottamatta, kerran päivässä otettavaa annostusta on jatkettava määrättyllä annoksella seuraavasta suunnitellusta annoksesta.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

POMC:n heikentynyt toiminta, mukaan lukien PCSK1:n heikentynyt toiminta ja LEPR:n puutos

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja 12–17-vuotiaille lapsille (ks. kohta 5.2) on noudatettava taulukossa 5 annettuja ohjeita annoksen titrauksesta.

Taulukko 5 Annoksen titraus vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille pediatriksille potilaille

Viikko	Päivittäinen annos	Injektoitava tilavuus
Viikot 1-2	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin (jos potilas sietää 0,5 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön, ja potilas sietää 1 mg kerran päivässä -annosta hyvin	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön, ja potilas sietää 2 mg kerran päivässä -annosta hyvin	2,5 mg kerran päivässä	0,25 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön, ja potilas sietää 3 mg kerran päivässä	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

2,5 mg kerran päivässä -annosta hyvin		
---------------------------------------	--	--

Jos potilas ei siedä 0,5 mg:n aloitusannosta, pienennä annosta 0,25 mg:aan (0,025 ml) kerran päivässä. Jos potilas sietää 0,25 mg kerran päivässä -annosta, jatka annoksen titrausta.

Jos potilas ei siedä aloitusannoksen jälkeistä annosta, pienennä annosta edelliselle annostasolle. Jos potilas sietää pienennettyä annosta, jatka annoksen titrausta.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 6–<12-vuotiaiden potilaiden kohdalla on noudatettava annoksen titrausta taulukon 6 mukaisesti.

Taulukko 6 Annoksen titraus vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville 6–<12-vuotiaille pediatriksille potilaille

Viikko	Päivittäinen annos	Injektoitava tilavuus
Viikot 1-2	0,25 mg kerran päivässä	0,025 ml kerran päivässä
Viikot 3-5 (jos potilas sietää 0,25 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikko 6 ja siitä eteenpäin (jos potilas sietää 0,5 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön, ja potilas sietää 1 mg kerran päivässä -annosta hyvin	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä

Jos potilas ei siedä 0,25 mg:n aloitusannosta, hoito on lopetettava.

Jos potilas ei siedä aloitusannoksen jälkeistä annosta, pienennä annosta edelliselle annostasolle. Jos potilas sietää pienennettyä annosta, jatka annoksen titrausta.

Setmelanotidia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus. Setmelanotidia ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Bardet–Biedlin oireyhtymä

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja 16–17-vuotiaille lapsille (ks. kohta 5.2) on noudatettava taulukossa 7 annettuja ohjeita annoksen titrauksesta.

Taulukko 7 Annoksen titraus vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille pediatriksille potilaille

Viikko	Päivittäinen annos	Injektoitava tilavuus
Viikot 1–2	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin (jos potilas sietää 0,5 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön ja jos potilas sietää 1 mg kerran päivässä -annosta hyvin	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön ja jos potilas sietää 2 mg kerran päivässä -annosta hyvin	2,5 mg kerran päivässä	0,25 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön ja jos potilas sietää 2,5 mg kerran päivässä -annosta hyvin	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Jos potilas ei siedä 0,5 mg:n aloitusannosta, pienennä annosta 0,25 mg:aan (0,025 ml) kerran päivässä. Jos potilas sietää 0,25 mg kerran päivässä -annosta, jatka annoksen titrausta.

Jos potilas ei siedä aloitusannoksen jälkeistä annosta, pienennä annosta edelliselle annostasolle. Jos potilas sietää pienennettyä annosta, jatka annoksen titrausta.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 6–<16-vuotiaiden potilaiden kohdalla on noudatettava annoksen titrausta taulukon 8 mukaisesti.

Taulukko 8 Annoksen titraus vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville 6–<16-vuotiaille pediatriksille potilaille

Viikko	Päivittäinen annos	Injektoitava tilavuus
Viikot 1–2	0,25 mg kerran päivässä	0,025 ml kerran päivässä
Viikot 3–5 (jos potilas sietää 0,25 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikko 6 ja siitä eteenpäin (jos potilas sietää 0,5 mg kerran päivässä -annosta hyvin)	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Jos kliininen vaste on riittämätön ja jos potilas sietää 1 mg kerran päivässä -annosta hyvin	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä

Jos potilas ei siedä 0,25 mg:n aloitusannosta, hoito on lopetettava.

Jos potilas ei siedä aloitusannoksen jälkeistä annosta, pienennä annosta edelliselle annostasolle. Jos potilas sietää pienennettyä annosta, jatka annoksen titrausta.

Setmelanotidia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus. Setmelanotidia ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Setmelanotidia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Setmelanotidia ei saa antaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat (ikä <6 vuotta)

Setmelanotidin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Vaikka mitään ilmeisiä ikään liittyviä eroja ei ole havaittu, iäkkäistä potilaista saadut tiedot eivät ole riittäviä varmistamaan, eroaako iäkkäiden potilaiden vaste nuorempien potilaiden vasteesta. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että iäkkäiden potilaiden hoidossa olisi noudatettava mitään erityisiä varotoimenpiteitä (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Ihon alle.

Setmelanotidi on injektoitava kerran päivässä aamuisin (jotta voidaan maksimoida näläntunteen väheneminen valvellaoloaikana). Ateria-aikoja ei tarvitse ottaa huomioon.

Setmelanotidi injektoidaan ihon alle vatsaan, ja injektiokohtaa on vaihdeltava vatsan alueella joka päivä.

Ennen hoidon aloittamista terveydenhuollon ammattilaisen on opetettava potilaalle asianmukainen injektointitekniikka. Näin voidaan pienentää antovirheiden, kuten vahinkopistojen ja vajaiden annosten antamisen, riski. Perusteelliset ja kuvitetut anto-ohjeet ovat potilasohjeessa, johon on syytä tutustua.

Setmelanotidi on annettava käyttämällä taulukossa 9 esitettyjä ruiskuannoksia ja neulan kokoja.

Taulukko 9 Setmelanotidiannosta varten käytettävä ruisku ja neulan koko

Setmelanotidiannos	Ruisku	Neulan koko ja pituus
Seuraavia annoksia varten: 0,25 mg (0,025 ml tai 2,5 yksikköä) kerran päivässä	0,3 ml:n ruisku, jossa 0,5:n (puolikas) yksikön asteikko	29G–31G 6–13 mm:n neula
Seuraavia annoksia varten: 0,5 mg–3 mg (0,05 ml–0,3 ml) kerran päivässä	1 ml:n ruisku, jossa 0,01 ml:n annostusasteikko	28G–29G 6–13 mm:n neula

Katso kohdasta 6.6 ohjeet Imcivreen käsittelystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihomuutosten seuranta

Setmelanotidi voi aiheuttaa yleistynyttä ihon pigmentaation lisääntymistä ja olemassa olevien luomien tummumista. Tämä johtuu sen farmakologisesta vaikutuksesta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Koko vartalon iho on tutkittava kerran vuodessa, jotta voidaan seurata olemassa olevia ja uusia ihon pigmenttimuutoksia ennen setmelanotidihoitoa ja sen aikana.

Sykkeen ja verenpaineen seuranta

Setmelanotidilla hoidettavien potilaiden sykettä ja verenpainetta on seurattava osana kliinistä vakiokäytäntöä jokaisella lääkärikäynnillä (vähintään 6 kuukauden välein).

Pitkittynyt erektio

Setmelanotidin kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu spontaaneista erektioista (ks. kohta 4.8). Niitä potilaita, joilla erektio kestää yli 4 tuntia, on kehoitettava hakeutumaan ensiapuun saamaan kiireellistä hoitoa mahdolliseen priapismiin.

Masennus

Kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu, että setmelanotidilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt masennusta (ks. kohta 4.8).

Masentuneet potilaat on tutkittava jokaisella lääkärikäynnillä Imcivree-hoidon aikana. Imcivree-hoidon keskeyttämistä on syytä harkita, jos potilailla on itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä.

Pediatriset potilaat

Lääkettä määränneen lääkärin on arvioitava potilaan vaste setmelanotidihoidolle säännöllisesti. Kasvavilla lapsilla on arvioitava painonlaskun vaikutusta kasvuun ja kehittymiseen. Lääkettä määränneen lääkärin on seurattava kasvua (pituus ja paino) ikä- ja sukupuolikohtaisten kasvukäyrien avulla.

Apuaineet

Bentsyylialkoholi

Tässä lääkevalmisteessa on 10 mg bentsyylialkoholia yhdessä millilitrassa. Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Raskaana oleville tai imettäville potilaille on kerrottava mahdollisesta riskistä, joka liittyy bentsyylialkoholiin: sitä voi kertyä elimistöön ajan myötä, mikä voi aiheuttaa metabolisen asidoosin.

Lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Tämä johtuu siitä, että valmisteessa on apuaineena bentsyylialkoholia, jota voi kertyä elimistöön ajan myötä, mikä voi aiheuttaa metabolisen asidoosin (ks. myös kohta 4.2).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että setmelanotidin osalta sytokromi P450 (CYP) -kuljettajiin ja plasman proteiineihin sitoutumiseen liittyvien farmakokineettisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja setmelanotidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Setmelanotidin anto tiineenä oleville kaneille johti kuitenkin siihen, että emot söivät tavallista vähemmän, mikä puolestaan aiheutti alkioon ja sikiöön kohdistuneita haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varotoimenä Imcivree-hoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana tai raskaaksi tulemistä yritettäessä, koska painonlasku raskauden aikana voi aiheuttaa haittaa sikiölle.

Jos setmelanotidia käyttävä potilas on saavuttanut vakaan painon ja tulee raskaaksi, setmelanotidihoidon jatkamista voidaan harkita, sillä ei-kliinisissä tiedoissa ei ollut näyttöä teratogeenisuudesta. Jos setmelanotidia käyttävä potilas, joka laihtuu edelleen, tulee raskaaksi, setmelanotidihoito on joko lopetettava tai sen annosta on pienennettävä, ja raskauden aikana on seurattava, nouseeko potilaan paino raskauden takia asianmukaisesti. Hoitavan lääkärin on seurattava setmelanotidia käyttävän potilaan painoa tiiviisti raskauden aikana.

Raskaana oleville potilaille on kerrottava mahdollisesta riskistä, joka liittyy apuaineena käytettävään bentsyylialkoholiin (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö setmelanotidi ihmisen rintamaitoon. Ei-kliininen tutkimus osoitti, että setmelanotidi erittyy imettävien rottien maitoon. Imevien poikasten plasmassa ei kuitenkaan ollut määritettävissä olevaa pitoisuutta setmelanotidia (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/vauvaan kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko/keskeytetäänkö Imcivree-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Imettäville potilaille on kerrottava mahdollisesta riskistä, joka liittyy apuaineena käytettävään bentsyylialkoholiin (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys

Setmelanotidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Imcivireellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat hyperpigmentaatiohäiriöt (56 %), injektiokohdan reaktiot (45 %), pahoinvointi (31 %) ja päänsärky (20 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyys on ilmoitettu MedDRAn yleisyyssuokituksen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

Taulukko 10 Haittavaikutukset

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleisyys		
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihon hyperpigmentaatio	Kutina, kuiva iho, liikkahikoilu, ihon värjäytyminen, iholeesiöt, kaljuuntuminen	Pisamat, eryteema, ihottuma, ihojuovat, hiustenvärien muutokset, ihotäplät pigmenttiläiskät, ihonalaiset patit, dermatiitti, kynnenkasvuhäiriöt kynsien värjäytyminen, papulaarinen ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot	Väsytys, voimattomuus, kipu	Rintakipu, kuumuuden sietokyvyttömyys, injektiokohdan kutina, vilunväreet, palelu, kuumotus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, mahakipu, suun kuivuminen, dyspepsia, ummetus, vatsavaivat	Ikenien värjäytyminen, vatsan pingottuminen, syljen liikaeritys, ilmavaivat, gastroesofageaalinen refluksitauti
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Uneliaisuus, hyperestesia, migreeni, parosmia, dysgeusia, ahdistuneisuus, mielialamuutokset
Sukupuolielimet ja rinnat	Spontaani erektio	Voimistunut erektio, seksuaalinen	Naisen sukupuolinen kiihottumisvaikeus,

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleisyys		
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
		haluttomuus, seksuaalisen halukkuuden lisääntyminen	sukupuolielinten vaivat, naisen sukupuolielinten toimintahäiriöt, sukupuolielinten hyperestesia, ejakulaatiohäiriö, seksuaalisen halukkuuden väheneminen
Psyykkiset häiriöt		Masennus, unettomuus	Masentunut mieliala, unihäiriöt, painajaiset
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)		Pigmenttiluomi	Dysplastinen luomi, silmän luomet
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu, lihaskipu, lihaskouristukset, raajakipu	Nivelkipu, muskuloskeetaalinen rintakipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Haukottelu, yskä, nuha
Silmät			Kovakalvon värimuutokset, silmänvalkuaisten keltaisuus
Verisuonisto		Kuumat aallot	
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita oli 45 prosentilla setmelanotidilla hoidetuista potilaista. Yleisimmät injektiokohdan reaktiot olivat injektiokohdan punoitus (27 %), injektiokohdan kutina (21 %), injektiokohdan kovettuminen (13 %) ja injektiokohdan kipu (13 %). Nämä reaktiot olivat yleensä lieviä ja lyhytkestoisia, eivätkä ne pahentuneet eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen. Injektiokohdan reaktioita ovat injektiokohtaan liittyvät tapahtumat, kuten punoitus, kutina, edeema, kipu, kovettuminen, mustelmat, reaktio, turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, hematooma, nystyrät, värimuutokset, eroosio, tulehdus, ärsytys, kuume, atrofia, lievä kipu, kuivuus, kyhmyt, hypertrofia, ihottuma, rupeutuminen, arpeutuminen, absessi ja urtikaria.

Hyperpigmentaatio

Ihon tummenemista havaittiin 56 prosentilla setmelanotidilla hoidetuista potilaista. Sitä ilmaantui yleensä 2–3 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Tummeneminen kesti hoidon ajan ja hävisi hoidon lopettamisen jälkeen. Ihon tummuminen perustuu mekanismiin, joka johtuu MC1-reseptorin stimulaatiosta. Hyperpigmentaatiohäiriöitä ovat esimerkiksi ihon hypopigmentaatio, ihon värimuutokset, pisamat, hiusten värimuutokset, pigmenttiläiskät, ihotäplät, kynsien värjäytyminen, melanodermia, pigmentaatiohäiriö, ihon hypopigmentaatio, maksaläiskät, taivetummuus (acanthosis nigricans), maitokahviläiskät, melanosyyttien hyperplasia, melanosyyttiluomi, kynsien pigmentaatio, ikenien värjäytyminen, huulten pigmentaatio, kielen värjäytyminen, ikenien hyperpigmentaatio, suun limakalvon värimuutokset ja silmän luomi.

Ruoansulatuselimistön häiriöt

Pahoinvointia ilmoitettiin 31 prosentilla ja oksentelua 12 prosentilla setmelanotidilla hoidetuista

potilaista. Pahoinvointia ja oksentelua esiintyi yleensä hoidon alussa (ensimmäisen kuukauden aikana). Se oli lievää, eikä se johtanut hoidon keskeyttämiseen. Nämä vaikutukset olivat ohimeneviä, eivätkä ne vaikuttaneet suositeltujen päivittäisten injektioiden antamiseen.

Erektiohäiriöt

Spontaania erektiota ja voimistunutta erektiota ilmoitettiin 20 prosentilla ja 8 prosentilla setmelanotidilla hoidetuista miespotilaista. Yksikään näistä potilaista ei kuitenkaan ilmoittanut pitkittyneestä erektiosta (yli 4 tuntia), joka olisi vaatinut välitöntä lääketieteellistä tutkimista (ks. kohta 4.4). Tämä vaikutus voi johtua melanokortiini 4 (MC4) -reseptorin hermostollisesta stimulaatiosta.

Immunogeenisuus

Koska proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla mahdollisesti immunogeenisia ominaisuuksia, potilaille voi kehittyä vasta-aineita setmelanotidihoidon vuoksi. Tutkimuksissa setmelanotidipitoisuuden ei kuitenkaan havaittu pienenevän nopeasti, kuten tapahtuisi, jos lääkemolekyyliä vastaan muodostuisi vasta-aineita. Kliinisissä tutkimuksissa (RM-493-012 ja RM-493-015) niiden POMC- tai LEPR-puutoksesta kärsivien aikuis- ja lapsipotilaiden määrä, joilla todettiin olevan setmelanotidin vasta-aineita, oli 68 prosenttia (19 potilasta 28:sta), ja 32 prosentilla niitä ei ollut. Niillä 68 prosentilla potilaista, joilla todettiin olevan vasta-aineita setmelanotidille, ei kuitenkaan saatu varmaa tulosta setmelanotidin vasta-aineista varmistustestissä.

Noin 13 prosentilla aikuis- ja lapsipotilaista, joilla oli LEPR-puutos (3 potilasta), vahvistettiin positiivinen tulos alfa-MSH:n vasta-aineista. Niiden määritettiin kuitenkin olevan matalatitterisiä, eivätkä ne olleet pysyviä. Näistä kolmesta potilaasta (13 prosenttia) kahden testitulos oli positiivinen Imcivree-hoidon jälkeen ja yhden testitulos oli positiivinen ennen hoitoa. Yhdelläkään POMC-puutoksesta kärsivistä potilaista ei vahvistettu olevan alfa-MSH:n vasta-aineita.

Yhdellä pediatriisella 12 vuotta täyttäneellä BBS-potilaalla varmistettiin hyvin matalan titterin positiivisia lääkevasta-aineita setmelanotidille.

Pediatriiset potilaat

Setmelanotidille on altistettu 112 pediatriasta potilasta (n=26: ikä 6 – <12 vuotta, n=86: ikä 12 – <18 vuotta). Näistä potilaista 14 potilaalla oli POMC- tai LEPR-puutoksesta johtuva lihavuus, ja he osallistuivat keskeisiin klinisiin tutkimuksiin (n=6: ikä 6 – <12 vuotta, n=8: ikä 12 – <18 vuotta) ja 28 pediatriasta BBS-potilasta (n=8 iältään 6–<12 vuotta, n=20 iältään 12–<18 vuotta). Haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vakavuusaste olivat samankaltaiset sekä aikuispotilailla että pediatriisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Setmelanotidin yliannostuksen oireita voivat olla pahoinvointi ja erektio. Yliannostuksen yhteydessä on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisten merkkien ja oireiden mukaan. Yliannostustapauksissa verenpainetta ja sykettä on seurattava säännöllisesti 48 tunnin ajan tai niin pitkään kuin se on kliinisesti tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritetty, ATC-koodi: A08AA12

Vaikutusmekanismi

Setmelanotidi on selektiivinen MC4-reseptorin agonisti. Aivoissa olevat MC4-reseptorit osallistuvat nälän, kylläisyyden ja energiankulutuksen säätelyyn. Lihavuuden geneettisissä muodoissa, joihin liittyy MC4-reseptorin riittämätön aktivaatio, setmelanotidin oletetaan käynnistävän MC4-reseptoreihin aktiivisuuden uudestaan. Tämä vähentää näläntunnetta ja edistää painonlaskua, kun kalorinsaanti vähenee ja energiankulutus lisääntyy.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihon pigmentaatio

Setmelanotidi on selektiivinen MC4-reseptorin agonisti, ja sen vaikutus melanokortiini 1 (MC1) -reseptoriin on pienempi. MC1-reseptori ilmenee melanosyyteissä, ja sen aktivointi johtaa melaniinin kertymiseen ja ihon pigmentin lisääntymiseen UV-valosta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Kliininen teho ja turvallisuus

POMC:n heikentynyt toiminta, mukaan lukien PCSK1:n heikentynyt toiminta ja LEPR:n puutos

Setmelanotidin turvallisuus ja teho POMC- ja LEPR-puutoksesta johtuvan lihavuuden hoidossa on vahvistettu kahdessa tutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat identtiset. Nämä tutkimukset olivat yhden vuoden kestäneitä avoimia keskeisiä tutkimuksia, ja kummassakin oli kaksoissokkoutettu lumelääkekontrolloitu keskeytysjakso:

- Tutkimukseen 1 (RM-493-012) otettiin vähintään 6-vuotiaita potilaita, joilla oli geneettisesti vahvistettu POMC-puutoksesta (myös PCSK1-puutoksesta) johtuva lihavuus.
- Tutkimukseen 2 (RM-493-015) otettiin vähintään 6-vuotiaita potilaita, joilla oli geneettisesti vahvistettu LEPR-puutoksesta johtuva lihavuus.

Kummassakin tutkimuksessa aikuispotilaiden painoindeksi (BMI) oli ≥ 30 kg/m². Lasten paino oli ≥ 95 . persenttiilissä kasvukäyräarvioinnin perusteella.

Annoksen titraus tehtiin 2–12 viikon mittaisella ajanjaksolla, minkä jälkeen aloitettiin 10 viikon pituinen avoin hoitajakso. Potilaat, jotka olivat laihuneet vähintään 5 kg (tai joiden painonlasku oli vähintään 5 prosenttia, jos aloituspaino oli <100 kg) avoimen hoitajakson lopussa, jatkoivat kaksoissokkoutetulle lumelääkekontrollidulle keskeytysjaksolle, joka kesti 8 viikkoa (4 viikkoa lumelääkehoitoa ja 4 viikkoa setmelanotidihoitoa). Keskeytysjakson jälkeen potilaat aloittivat aktiivisen hoidon setmelanotidilla uudestaan terapeuttisella annoksella, ja hoito kesti enintään 32 viikkoa. Yhteensä 21:tä potilasta (10 potilasta tutkimuksessa 1 ja 11 potilasta tutkimuksessa 2) on hoidettu vähintään vuoden ajan, ja he ovat mukana tehokkuutta koskevissa analyyseissä.

Lisää löydöksiä tukevia tietoja kerättiin tutkijajohtoisessa tutkimuksessa ja meneillään olevassa jatkotutkimuksessa.

Tutkimus 1 (RM-493-012)

Tutkimuksessa 1 POMC-puutoksesta johtuvasta lihavuudesta kärsivistä potilaista 80 prosenttia saavutti ensisijaisen päätetapahtuman eli ≥ 10 prosentin painonlaskun vuoden pituisen setmelanotidihoidon jälkeen, ja 50 prosenttia potilaista, joiden lihavuus johtui POMC-puutoksesta, saavutti ennalta määritetyn kliinisesti merkityksellisen tavoitteen eli lähtötilanteeseen nähden ≥ 25 prosentin parannuksen näläntunnetta mittaavissa pisteissä vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (taulukko 11).

Tutkimuksen 1 tulosten mukaan keskimääräinen painonlasku oli 25,6 prosenttia lähtötilanteeseen nähden. Tämä tulos on tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti merkittävä. Näläntunteen muutoksia

arvioitiin potilaan ja huoltajan kyselylomakkeella, joka täytettiin päivittäin ("suurin näläntunne 24 viime tunnin aikana"). Arviointi tehtiin ≥ 12 -vuotiaista potilaista, kun hoito oli kestänyt vuoden. Tutkimuksen 1 tulosten mukaan näläntunne oli vähentynyt keskimäärin 27,1 prosenttia (viikoittainen keskiarvo 24 viime tunnin ajalta) lähtötilanteeseen nähden. Tämä tulos on tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti merkittävä (taulukko 12).

Kun setmelanotidihoito keskeytettiin potilailta, jotka olivat laihtuneet 10 viikon pituisen avoimen hoitojakson aikana, nämä potilaat lihoivat (kuva 1), ja keskimääräiset näläntunnetta mittaavat pisteet suurensivat neljän viikon pituisen lumelääkehoidon aikana.

Taulukko 11 Niiden potilaiden määrä, jotka laihtuivat vähintään 10 prosenttia aloituspainostaan, ja niiden potilaiden määrä, joilla päivittäistä näläntunnetta mittaavissa pisteissä oli vähintään 25 prosentin parannus lähtötilanteeseen nähden vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (tutkimus 1)

Parametri	Tilastosuureet	
Potilaat, jotka olivat laihtuneet vähintään 10 prosenttia vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (N=10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90 % CI ¹	(49,31 %, 96,32 %)
	P-arvo ²	<0,0001
Potilaat, joilla näläntunnetta mittaavat pisteet olivat parantuneet vähintään 25 prosentilla lähtötilanteeseen nähden vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % CI ¹	(19,29, 80,71)
	P-arvo ¹	0,0004

Huomautus: Analyysiin sisältyy potilaita, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä ja joille oli tehty vähintään yksi lähtötilannearviointi.

1 Clopper-Pearsonin (tarkan) menetelmän perusteella.

2 Nollahypoteesin testaus: osuus = 5 %.

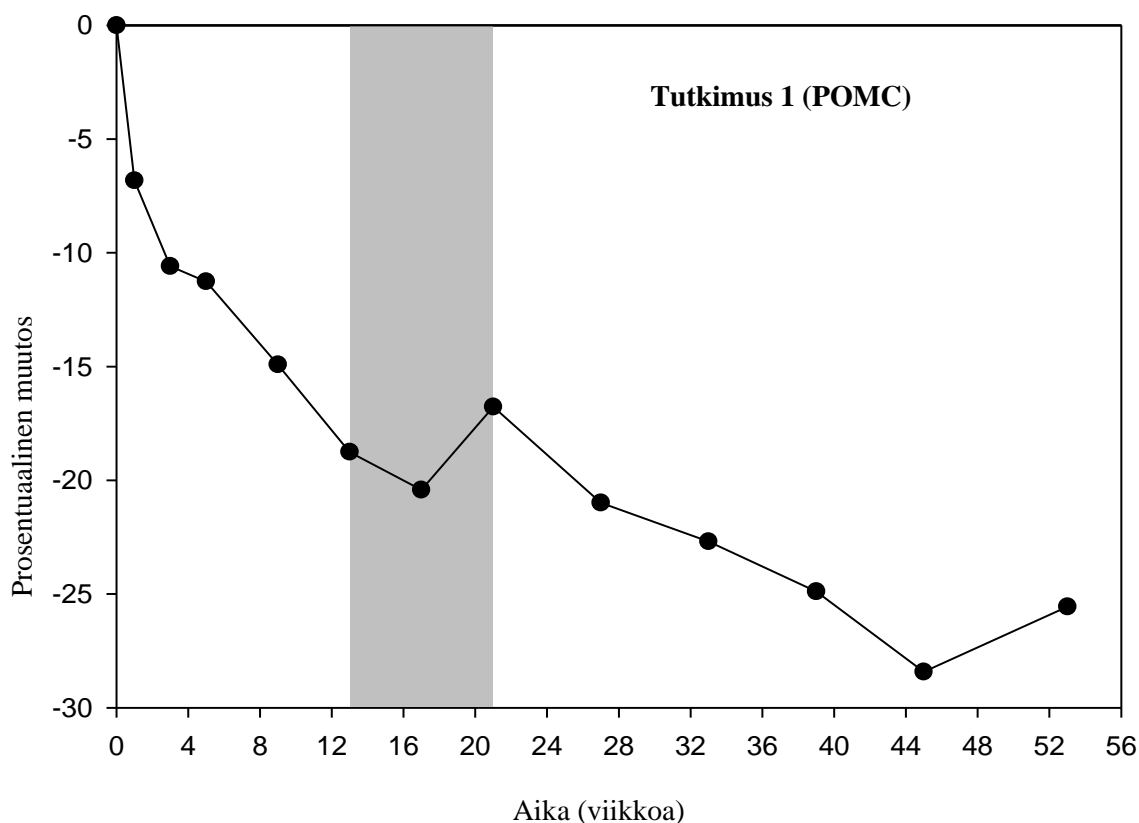
Taulukko 12 Painon ja näläntunnetta mittaavien pisteiden prosentuaalinen muutos vuoden kuluttua lähtötilanteesta tutkimuksessa 1

Parametri	Tilastosuureet	Paino (kg) (N=9)	Näläntunnetta mittaavat pisteet ¹ (N=7)
Lähtötilanne	Keskiarvo (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediaani	114,7	8,0
	Minimi, maksimi	55,9, 186,7	7, 9
1 vuosi	Keskiarvo (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediaani	82,7	6,0
	Minimi, maksimi	54,5, 121,8	3, 8
Prosentuaalinen muutos vuoden kuluttua lähtötilanteesta (%)	Keskiarvo (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediaani	-27,3	-14,29
	Minimi, maksimi	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	PN-keskiarvo	-25,39	-27,77
	90 % CI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	P-arvo	<0,0001	0,0005

Huomautus: Tämä analyysi koskee niitä potilaita, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä, joille tehtiin vähintään yksi lähtötilannearviointi ja jotka laihtuivat ≥ 5 kg (tai 5 prosenttia painosta, jos paino oli <100 kg lähtötilanteessa) 12 viikon pituisella avoimella hoitojaksolla. Nämä potilaat jatkoivat myös kaksoissokkoutetulle lumelääkekontrolloidulle keskeytysjaksolle.

¹Näläntunnetta mittaavat pisteet Likertin tyyppisellä asteikolla 0–10; 0 = ei yhtään nälkäinen 10 = erittäin nälkäinen. Näläntunnetta mittaavat pisteet merkittiin joka päivä päiväkirjaan, ja niistä laskettiin keskiarvo, jonka perusteella laskettiin viikoittaiset pisteet analyysia varten.

Kuva 1 Painon prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta tutkimuskäynnneittäin (tutkimus 1 [N=9])



Tutkimus 2 (RM-493-015)

Tutkimuksessa 2 LEPR-puutoksesta johtuvasta lihavuudesta kärsivistä potilaista 46 prosenttia saavutti ensisijaisen päätetapahtuman eli ≥ 10 prosentin painonlaskun vuoden pituisen setmelanotidihoidon jälkeen, ja 73 prosenttia potilaista, joiden lihavuus johtui LEPR-puutoksesta, saavutti ennalta määritetyn kliinisesti merkityksellisen tavoitteen eli lähtötilanteeseen nähden ≥ 25 prosentin parannuksen näläntunnetta mittaavissa pisteissä vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (taulukko 7 13).

Tutkimuksen 2 tulosten mukaan keskimääräinen painonlasku oli 12,5 prosenttia lähtötilanteeseen nähden. Tämä tulos on tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti merkittävä. Näläntunteen muutoksia arvioitiin potilaan ja huoltajan kyselylomakkeella, joka täytettiin päivittäin ("suurin näläntunne 24 viime tunnin aikana"). Arviointi tehtiin ≥ 12 -vuotiaista potilaista, kun hoito oli kestänyt vuoden. Tutkimuksen 2 tulosten mukaan näläntunne oli vähentynyt keskimäärin 43,7 prosenttia (viikoittainen keskiarvo 24 viime tunnin ajalta) lähtötilanteeseen nähden. Tämä tulos on tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti merkittävä (taulukko 14).

Kun setmelanotidihoito keskeytettiin potilailta, jotka olivat laihtuneet 10 viikon pituisen avoimen hoitojakson aikana, nämä potilaat lihoivat (kuva 2), ja keskimääräiset näläntunnetta mittaavat pisteet suurensivat neljän viikon pituisen lumelääkehoidon aikana.

Taulukko 13 Niiden potilaiden määrä, jotka laihtuivat vähintään 10 prosenttia aloituspainostaan, ja niiden potilaiden määrä, joilla päivittäistä näläntunnetta mittaavissa pisteissä oli vähintään 25 prosentin parannus lähtötilanteeseen nähden vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (tutkimus 2)

Parametri	Tilastosuureet	
Potilaat, jotka olivat laihtuneet vähintään 11 prosenttia vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (N=10)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % CI ¹	(19,96 %, 72,88 %)
	P-arvo ²	0,0002
Potilaat, joilla näläntunnetta mittaavat pisteet olivat parantuneet vähintään 25 prosentilla lähtötilanteeseen nähden vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % CI ¹	(43,56, 92,12)
	P-arvo ¹	<0,0001

Huomautus: Analyysiin sisältyy potilaita, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä ja joille oli tehty vähintään yksi lähtötilannearviointi.

1 Clopper-Pearsonin (tarkan) menetelmän perusteella.

2 Nollahypoteesin testaus: osuus = 5 %.

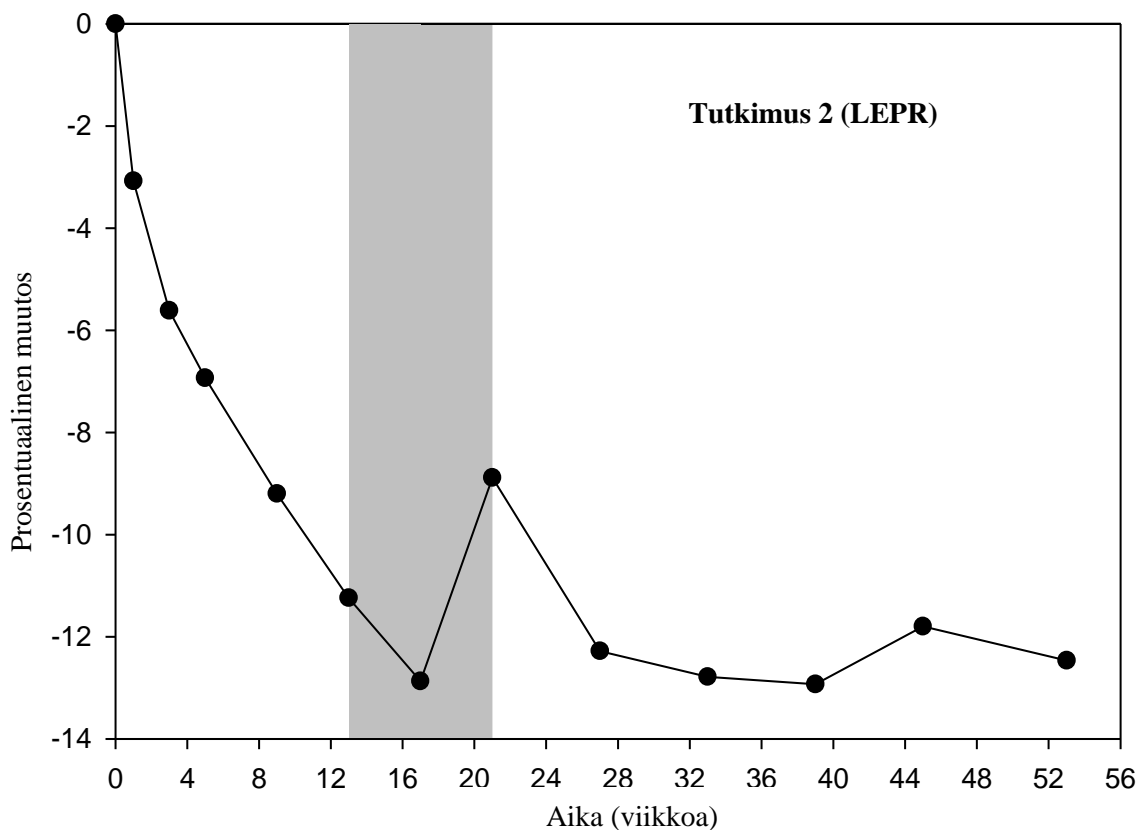
Taulukko 14 Painon ja näläntunnetta mittaavien pisteiden prosentuaalinen muutos vuoden kuluttua lähtötilanteesta tutkimuksessa 2

Parametri	Tilastosuureet	Paino (kg) (N=7)	Näläntunnetta mittaavat pisteet ¹ (N=7)
Lähtötilanne	Keskiarvo (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediaani	120,5	7,0
	Minimi, maksimi	89,4, 170,4	6, 8
1 vuosi	Keskiarvo (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediaani	104,1	3,0
	Minimi, maksimi	81,7, 149,9	2, 8
Prosentuaalinen muutos vuoden kuluttua lähtötilanteesta (%)	Keskiarvo (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediaani	-15,3	-52,7
	Minimi, maksimi	-23,3, 0,1	-67, 0
	PN-keskiarvo	-12,47	-41,93
	90 % CI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	P-arvo	<0,0001	<0,0001

Huomautus: Tämä analyysi koskee niitä potilaita, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä, joille tehtiin vähintään yksi lähtötilannearviointi ja jotka laihtuivat ≥ 5 kg (tai 5 prosenttia painosta, jos paino oli <100 kg lähtötilanteessa) 12 viikon pituisella avoimella hoitojaksolla. Nämä potilaat jatkoivat myös kaksoissokkoutetulle lumelääkekontrolloidulle keskeytysjaksolle.

¹ Näläntunnetta mittaavat pisteet Likertin tyyppisellä asteikolla 0–10; 0 = ei yhtään nälkäinen 10 = erittäin nälkäinen. Näläntunnetta mittaavat pisteet merkittiin joka päivä päiväkirjaan, ja niistä laskettiin keskiarvo, jonka perusteella laskettiin viikoittaiset pisteet analyysia varten.

Kuva 2 Painon prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta tutkimuskäynneittäin (tutkimus 2 [N=7])



Bardet–Biedlin oireyhtymä

Tutkimus 3 (RM-493-023)

Imcivreen turvallisuutta ja tehoa Bardet–Biedlin oireyhtymän (BBS) aiheuttaman lihavuuden hoidossa vähintään 6-vuotiailla potilailla tutkittiin yhden vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa, johon kuului 14 viikon pituinen lumekontrolloitu jakso (tutkimus 3 [RM-493-023]). Tutkimukseen otettiin vähintään 6-vuotiaita potilaita, jotka sairastivat lihavuutta ja joilla oli Bardet–Biedlin oireyhtymä. Aikuisten potilaiden kehon painoindeksi (BMI) oli $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Pediatristen potilaiden BMI oli ≥ 97 . persentiilissä iän ja sukupuolen suhteen kasvukäyräanalyysiä käyttämällä.

Soveltuvat potilaat aloittivat 14 viikon pituisen, satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun hoitojakson (jakso 1), jota seurasi 38 viikon pituinen avoin hoitojakso (jakso 2), jossa kaikki potilaat saivat setmelanotidia. Sokkoutuksen ylläpitämiseksi jaksolle 2 asti annosta titrattiin 3 mg:n kiinteään annokseen ensimmäisten kahden viikon aikana sekä jaksolla 1 että jaksolla 2. Kaikkiaan 32 potilasta on hoidettu vähintään yhden vuoden ajan, ja he ovat mukana tehoa koskeissa analyyseissa.

Tutkimuksessa 3 Bardet–Biedlin oireyhtymän vähintään 12-vuotiaista potilaista 35,7 %, ja saman oireyhtymän vähintään 18-vuotiaista potilaista 46,7 % saavutti ensisijaisen päätetapahtuman ja vähintään 10 %:n painonlaskun yhden vuoden setmelanotidihoitoa jälkeen (taulukko 15). Imcivreen vaikutus kehon painoon potilailla, joiden kognitiiviset kyvyt olivat tutkijan mukaan heikentyneet, oli samanlainen kuin potilailla, joiden kognitiiviset kyvyt eivät olleet heikentyneet.

Tutkimuksessa 3 noin 52 viikkoa kestänyt hoito setmelanotidilla sai aikaan kliinisesti merkitseviä laskuja kehon painoindeksiin z-pistemäärissä, ja niitä esiintyi 100 %:lla alle 12-vuotiaista BBS-potilaista. Jatkuvia tuloksia havaittiin ≥ 12 vuoden ikäisillä ja < 18 vuoden ikäisillä potilailla. Alle 18-vuotiailla potilailla keskimääräinen kehon painoindeksiin z-pistemäärän lasku lähtötilanteesta oli 0,75

ja keskimääräinen lasku lähtötilanteesta prosentteina kehon painoindeksiin 95. persenttiä iän ja sukupuolen suhteen oli 17,3 %.

12-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat, jotka kykenivät itse raportoimaan nälästään, kirjoittivat voimakkaimman päivittäisen näläntunteensa muistiin päiväkirjaan, joka sen jälkeen arvioitiin päivittäisessä näläntunteen kyselyssä, kohdassa 2 (Daily Hunger Questionnaire Item 2). Nälkä arvioitiin 11 pisteen asteikolla 0:sta ("ei lainkaan näläntunnetta") 10:een ("voimakkain mahdollinen näläntunne"). Potilaista 30,5 % ilmoitti voimakkaimman/pahimman nälän tilastollisesti merkittävää ja kliinisesti merkitsevää keskimääräistä prosentuaalista laskua lähtötilanteesta 1 vuoden kohdalla tutkimuksessa 3 (taulukko 16).

Taulukko 15: Kehon paino (kg) – osuus kaikista potilaista, BBS-potilaat iältään ≥ 12 vuotta ja BBS-potilaat iältään ≥ 18 vuotta, jotka saavuttivat vähintään 10 %:n painonlaskun 1 vuoden kohdalla lähtötilanteesta (tutkimus 3 [koko analyysijoukko])

Parametri	Tilastosuureet ¹	Potilaat ≥ 12 vuotta	Potilaat ≥ 18 vuotta
Potilaat, jotka saavuttivat vähintään 10 %:n painonlaskun 1 vuoden kohdalla	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95 %:n luottamusväli ¹	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	P-arvo	0,0002	0,0003

¹ Arvioitu %, 95 %:n luottamusväli ja p-arvo perustuvat Rubinin sääntöön. P-arvo on yksipuolinen ja sitä verrataan arvoon $\alpha=0,025$.

Taulukko 16: Päivittäiset näläntunteen pistemäärät – muutos lähtötilanteesta yhden vuoden kohdalla kaikilla potilailla ja ≥ 12 -vuotiailla BBS-potilailla (tutkimus 3 [koko analyysijoukko])

Ajankohta	Tilastosuureet	Potilaat ≥ 12 vuotta
Lähtötilanne	N	14
	Keskiarvo (SD)	6,99 (1,893)
	Mediaani	7,29
	Minimi, maksimi	4,0, 10,0
Viikko 52	N	14
	Keskiarvo (SD)	4,87 (2,499)
	Mediaani	4,43
	Minimi, maksimi	2,0, 10,0
Muutos viikon 52 kohdalla	N	14
	Keskiarvo (SD)	-2,12 (2,051)
	Mediaani	-1,69
	Minimi, maksimi	-6,7, 0,0
	95 %:n luottamusväli ¹	-3,31, -0,94
	p-arvo ¹	0,0010
Prosentuaalinen muutos (%) viikon 52 kohdalla	N	14
	Keskiarvo (SD)	-30,45 (26,485)
	Mediaani	-25,00
	Minimi, maksimi	-77,0, 0,0
	95 %:n luottamusväli ¹	-45,74, -15,16
	p-arvo ¹	0,0004

Lyhenne: SD (standard deviation) = keskihajonta

¹ 95 %:n luottamusväli ja p-arvo perustuvat Rubinin sääntöön; p-arvo on yksipuolinen.

Huom: Lähtötilanne on viimeisin arvio ennen setmelanotidihoidon aloittamista molemmissa tutkimuksissa.

Huom: Päivittäistä näläntunteen kyselyä ei tehdä <12-vuotiailla potilailla tai potilailla, joiden kognitiiviset kyvyt ovat tutkijan arvion mukaan heikentyneet.

Imcivreen vaikutusta painonlaskuun tukevia tekijöitä ovat yleiset numeeriset parannukset kardiometabolisissa parametreissa, kuten verenpaine, lipidit, glykeemiset parametrit ja vyötärön ympärysmitta.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa oli 42 setmelanotidilla hoidettua potilasta, joiden ikä lähtötilanteessa oli 6–17 vuotta (14 potilasta, joilla oli POMC:n, PCSK1:n tai LEPR:n puutos, ja 28 potilasta, joilla oli BBS). Kaiken kaikkiaan setmelanotidin teho ja turvallisuus näillä nuoremmilla potilailla oli samankaltaista kuin vanhemmilla tutkimuspotilailla. Painoindeksin osoitettiin pienentyvän merkittävästi. Tutkimuksessa todettiin, että niiden potilaiden, joiden kasvu ei ollut vielä päättynyt, murrosiän kehitys eteni asianmukaisesti, ja he kasvoivat pituutta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset setmelanotidin käytöstä ruokahalun ja yleisten ravitsemushäiriöiden hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun lihaville, mutta muutoin terveille vapaaehtoisille (N=6) annettiin 3 mg:n annos injektiona ihon alle kerran päivässä 12 viikon ajan, setmelanotidin vakaan tilan keskimääräinen $C_{\max,ss}$ oli 37,9 ng/ml, AUC_{τ} oli 495 h*ng/ml ja jäännöspitoisuus oli 6,77 ng/ml. Setmelanotidin vakaan tilan plasmapitoisuus saavutettiin kahden päivän kuluessa, kun päivittäinen annos oli 1-3 mg setmelanotidia. Setmelanotidin kumuloituminen systeemiseen verenkiertoon oli noin 30-prosenttista, kun valmistetta annettiin kerran päivässä 12 viikon ajan. Setmelanotidin AUC ja C_{\max} kasvoivat suhteellisesti, kun potilaalle annettiin useita annoksia ihon alle ehdotetun annosvälin (1-3 mg) mukaisesti.

Kahdeksassa tutkimuksessa, joihin osallistui lihavia, mutta muutoin terveitä vapaaehtoisia tai potilaita, joilla oli harvinaisia geneettisiä lihavuussairauksia, tehtiin populaatiofarmakokineettinen malli, jossa oli 120 potilasta. Tutkimuspopulaatiossa oli 51 miestä ja 69 naista, joiden ikä oli 10–65 vuotta ja paino 55,9–209 kg. Aineistossa oli neljä lasta, joiden ikä oli 10 – <12 vuotta, ja 19 nuorta, joiden ikä oli 12 – <17 vuotta. Tutkimuksiin otettiin 29 lihavaa, mutta muutoin tervettä vapaaehtoista ja 91 potilasta, joilla oli jokin harvinainen geneettinen lihavuussairaus.

Imeytyminen

Kun setmelanotidia oli injektoitu ihon alle, sen vakaan tilan plasmapitoisuus suureni hitaasti, ja enimmäispitoisuus saavutettiin 8,0 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta (mediaani t_{\max}). Ihon alle annetun setmelanotidin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole tutkittu ihmisillä. Populaatiofarmakokineettisestä mallista saatu estimaatti yksilöiden välisestä vaihtelusta (CV%) oli 28,7 % (CL/F), ja yksilön sisäinen vaihtelu oli 27,6 %.

Setmelanotidin farmakokinetiikka BBS-potilailla oli samanlainen kuin POMC:n PCSK1:n ja LEPR:n puutosta sairastavilla, mistä voidaan päätellä, ettei sairaustila yksin vaikuta setmelanotidin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella ihon alle annetun setmelanotidin (3 mg kerran päivässä) keskimääräisen ilmeisen jakautumistilavuuden arvioitiin olevan 48,7 l. Setmelanotidi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 79,1-prosenttisesti.

In vitro -kokeiden mukaan setmelanotidi ei ole seuraavien proteiinien substraatti: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ja OCT2.

In vitro -tietojen mukaan on erittäin epätodennäköistä, että setmelanotidi olisi P-gp:n tai BCRP:n substraatti.

Biotransformaatio

Setmelanotidi ei vaikuta metaboloituvan rotan, apinan tai ihmisen maksan mikrosomien tai

maksasolujen taikka munuaisten mikrosomien kautta.

Eliminaatio

Setmelanotidin tehokas puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 11 tuntia. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella ihon alle annetun setmelanotidin (3 mg kerran päivässä) vakaan tilan ilmeisen kokonaispuhdistuman arvioitiin olevan 4,86 l/h.

Annetusta setmelanotidista noin 39 prosenttia erittyi muuttumattomana virtsaan 24 tunnin antovälin aikana, kun sitä annettiin ihon alle 3 mg kerran päivässä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Setmelanotidin AUC ja C_{max} kasvoivat melko lineaarisesti, kun potilaalle annettiin useita annoksia ihon alle ehdotetun annosvälin (1-3 mg) mukaisesti.

Erityispopulasryhmät

Pediatriset potilaat

Setmelanotidia on arvioitu pediatriassa potilailla (ikä 6–17 vuotta). Populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin perustuvien simulaatioiden mukaan vaikuttaa siltä, että nuoremmat potilaat (jotka ovat aikuisia kevyempiä) altistuvat lääkeaineelle hieman aikuisia enemmän. Simulaatioista saatiin tukea myös vähintään 6-vuotiaiden potilaiden annostukselle.

Läkkäät potilaat

Läkkäiden potilaiden pienestä otoksesta saatujen tietojen mukaan setmelanotidille altistumisessa ei ole nähtävissä merkittäviä eroja iän karttuessa. Tiedot ovat kuitenkin liian rajalliset varman johtopäätöksen tekemiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettinen analyysi osoitti setmelanotidin pienempää puhdistumaa (CL/F) potilailla, joilla oli lievä (12 %), keskivaikea (26 %) ja vaikea (49 %) munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

POMC:n heikentynyt toiminta, mukaan lukien PCSK1:n heikentynyt toiminta ja LEPR:n puutos

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (arvioitu glomerulusfiltraation nopeus [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²).

Annoksen muuttaminen on suositeltavaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.2). Setmelanotidia ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.2).

Bardet–Biedlin oireyhtymä (BBS)

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (arvioitu glomerulusfiltraation nopeus [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²).

Annoksen muuttaminen on suositeltavaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.2). Setmelanotidia ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Setmelanotidi käyttäytyy vakaasti ihmisten, rotan ja apinan maksasoluissa. Sen vuoksi ei tehty tutkimusta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Imcivreetä ei saa antaa potilaille, joilla on

maksan vajaatoiminta.

Paino

Setmelanotidin CL/F vaihteli painon mukaan kiinteän allometrisen suhteen mukaisesti.

Sukupuoli

Setmelanotidin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja sukupuolen perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymistä, teratogeenisuutta ja syntymän jälkeistä kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kanien kehitystä ja lisääntymistä koskeva tutkimus osoitti, että setmelanotidilla hoidettujen tiineiden kanien alkioiden ja sikiöiden resorptio lisääntyi, ja myös alkion kiinnittymisen jälkeisiä alkioiden kuolemia tapahtui. Näiden vaikutusten katsottiin liittyvän siihen, että emon ruoankulutus väheni erittäin paljon, mikä taas johtui setmelanotidin pääasiallisesta farmakodynaamisesta vaikutuksesta. Samanlaista ruoankulutuksen vähenemistä sekä alkioiden ja sikiöiden menetyksiä ei havaittu rotilla tehdyssä kehitys- ja lisääntymistutkimuksessa. Kummallakaan lajilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin syntymää edeltävää ja sen jälkeistä kehitystä, emojen maidossa havaittiin annosriippuvaisia setmelanotidipitoisuuksia kahden tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektioista (vieroitusta edeltävä vaihe). Imevien poikasten plasmassa ei kuitenkaan havaittu määritettävissä olevaa pitoisuutta setmelanotidia millään annoksella.

Toisin kuin kädellisillä, rotilla ja minipossuilla havaittiin erilaisia kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten sykkeen ja verenpaineen kohoamista. Näihin lajeihin liittyvien eroavaisuuksien syy on epäselvä. Rotilla setmelanotidin annosriippuvalaiset vaikutukset sykkeeseen ja verenpaineeseen liittyivät sympaattisen tonuksen suurenemiseen, ja niiden todettiin vähenevän progressiivisesti toistuvan päivittäisen annostuksen yhteydessä.

Pitkäkestoisen annon jälkeen täysikasvuilla rotilla ja apinoilla havaittiin minimaalista sytoplasmista vakuolisaatiota aivokammion suonipunoksessa. Tämä vaikutus liittyi mPEG-DSPE-apuaineeseen. Nuorilla rotilla, joita hoidettiin setmelanotidilla/mPEG-DSPE:llä, ei havaittu aivokammion suonipunoksen vakuolisaatiota syntymän jälkeisinä päivinä 7–55, kun ne saivat 9,5 kertaa ihmisen annosta suuremman annoksen mPEG-DSPE:tä 3 mg:ssa setmelanotidia (mg/m²/päivä).

Karsinogeenisuutta koskevien, Tg.rasH2-hiirillä tehdystä tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan setmelanotidi/mPEG-DSPE ei aiheuta karsinogeenisuusriskiä potilaille: setmelanotidin turvallisuusmarginaali on 17, mikä perustuu mPEG-DSPE:n annosmarginaaliin 16 (mg/m²/päivä), kun kliininen annos on 3 mg päivässä. Koska saatavilla olevat ei-kliiniset ja kliiniset tiedot setmelanotidista eivät antaneet aihetta prokarsinogeeniseen huoleen, kaksivuotista karsinogeenisuustutkimusta rotilla ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli 2000)-1,2-distearoyyli-glysero-3-fosfoetanolamiini-natriumsuola (mPEG-2000-DSPE)

Karmelloosinatrium

Mannitoli

Fenoli
Bentsyylialkoholi
Dinatriumedetaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen:

28 päivää tai viimeiseen käyttöpäivään asti (sen mukaan, kumpi on ennemmin).

Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 28 päivää 2–30 °C:ssa.

Mikrobiologian kannalta avattua valmistetta voidaan säilyttää enintään 28 päivää 2–30 °C:ssa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Avaamattomia injektioipulloja voi säilyttää huoneenlämmössä (ei kuitenkaan yli 30 °C:ssa) enintään 30 päivää.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2R-koon kirkas lasinen tyyppin I moniannosinjektioipullo, jossa on bromobutyylikorkki ja alumiinisinetti.

Pakkauskoot:

- 1 moniannosinjektioipullo.
- 10 moniannosinjektioipulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Imcivree on otettava jääkaapista noin 15 minuuttia ennen sen antamista. Vaihtoehtoisesti potilaat voivat lämmittää valmisteen ennen lääkkeenantoa pyörittämällä injektioipulloa varovasti kämmenten välissä 60 sekuntia.

Imcivree on tarkastettava silmämääräisesti ennen jokaista injektiota. Liuosta ei saa käyttää, jos se on samea tai jos siinä on hiukkasia.

Jos Imcivree altistuu >30 °C:n lämpötilalle, sitä ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä.

Jokaisessa injektiossa on käytettävä uutta ruiskua. Näin estetään kontaminaatio.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (*ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2*).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imcivree 10 mg/ml injektioneste, liuos
setmelanotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 10 mg setmelanotidia 1 ml:ssa injektio-
liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mPEG-2000-DSPE, karmelloosinatrium, mannitoli, fenoli, bentsyylialkoholi,
dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 moniannosinjektiopullo (1 ml),
10 moniannosinjektiopulloa (1 ml).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä. Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojassa.

Avaamaton injektiopullo
Säilytä jääkaapissa.

Avaamisen jälkeen
Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.
Hävitettävä 28 päivän kuluttua.
Avaamispäivä:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

IMCIVREE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imcivree 10 mg/ml injektio
setmelanotidi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Moniannosinjektiopullo (1 ml)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Imcivree 10 mg/ml injektioneste, liuos setmelanotidi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Imcivree on ja mihin sitä käytetään?
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imcivreetä
3. Miten Imcivreetä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imcivreen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imcivree on ja mihin sitä käytetään?

Imcivreen vaikuttava aine on setmelanotidi. Sitä käytetään aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla. Sillä hoidetaan lihavuutta, kun se johtuu sellaisista geneettisistä sairauksista, jotka vaikuttavat siihen, miten aivot säätelevät näläntunnetta.

Tätä lääkettä käytetään seuraavien geneettisten sairauksien hoidossa:

- Bardet–Biedlin oireyhtymä (BBS)
- POMC:n (pro-opiomelanokorttiinin) puutoksesta johtuva lihavuus
- PCSK1:n (proproteiinikonvertaasisubtilisiini/keksiini, tyyppi 1) puutoksesta johtuva lihavuus
- LEPR:n (leptiinireseptorin) puutoksesta johtuva lihavuus.

Näistä sairauksista kärsivillä ihmisillä ei ole tiettyjä luonnollisia aineita, jotka osallistuvat ruokahalun säätelyyn, tai nämä aineet eivät toimi kunnolla. Tällöin näläntunne kasvaa, ja seurauksena on lihavuus. Lääke auttaa palauttamaan elimistön kyvyn säädellä ruokahalua ja vähentää sairauden oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imcivreetä

Älä käytä Imcivreetä,

- jos olet allerginen setmelanotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Imcivreetä.

Ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja sillä annettavan hoidon aikana lääkäri tutkii, onko ihollasi mahdollisia luomimuutoksia tai tummia kohtia. Kun käytät tätä lääkettä, sinulle saattaa kehittyä tavallista enemmän luomia tai tummia läiskiä iholle. Ennen hoidon aloittamista tehtävän tarkastuksen avulla on helpompi tunnistaa uudet luomet, joita voi tulla, kun alat käyttää tätä lääkettä.

On hyvin yleistä, että miespotilaat saavat spontaaneja erektioita tätä lääkettä käyttäessään (näin voi tapahtua useammalle kuin yhdelle kymmenestä potilaasta). Jos erektio kestää yli neljä tuntia, on hakeuduttava kiireesti lääkäriin. Pitkittyneet erektiot (priapismi) voivat vähentää kykyä saada erektio tulevaisuudessa, jos niitä ei hoideta.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 6-vuotiaille lapsille, koska sen käytöstä tätä nuoremmilla lapsilla ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Imcivree

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imcivreen käyttöä raskauden aikana tai raskaaksi tulemista yritettäessä ei suositella, koska sitä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Raskaudenaikaisesta painonlaskusta voi olla haittaa vauvalle.

Jos imetät, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista. Lääkäri keskustelee kanssasi Imcivreen hyödyistä ja riskeistä imettämisen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Imcivree sisältää bentsyylialkoholia

Tämä lääke sisältää 10 mg bentsyylialkoholia 1 ml:ssä liuosta, mikä on yhtä kuin 1 mg annoksesi jokaista milligrammaa kohti.

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa, jos olet raskaana tai imetät. Tämä on tärkeää sen vuoksi, että bentsyylialkoholi voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (esimerkiksi metabolinen asidoosi -nimisen tilan).

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa, jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus. Tämä on tärkeää sen vuoksi, että bentsyylialkoholi voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (esimerkiksi metabolinen asidoosi -nimisen tilan).

Imcivree sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Imcivreetä käytetään?

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Imcivree annetaan injektiona ihon alle kerran päivässä aamuisin. Tämä lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Lääkäri kertoo, mikä on sinulle sopiva injektointiannos.

Pro-opiomelanokorttiinin, proproteiinikonvertaasisubtilisiini/keksiinin tyypin 1 ja leptiinireseptorin puutoksesta johtuva lihavuus.

Aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden lasten suositellut annokset ovat seuraavat:

Hoitoviikko	Päivittäinen annos (mg)	Injektointitilavuus
Viikot 1–2	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä ja jos haittavaikutukset ovat siedettävät	2,5 mg kerran päivässä	0,25 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä ja jos haittavaikutukset ovat siedettävät	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Suosittelut annokset **lapsille, joiden ikä on 6 – <12 vuotta**, ovat seuraavat:

Hoitoviikko	Päivittäinen annos (mg)	Injektointitilavuus
Viikot 1–2	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikot 3–5	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Viikko 6 ja siitä eteenpäin	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä ja jos haittavaikutukset ovat siedettävät	2,5 mg kerran päivässä	0,25 ml kerran päivässä

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusohjelmaa ei tarvitse muuttaa.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien **aikuisten ja 12–17-vuotiaiden lasten** suositellut annokset ovat seuraavat:

Hoitoviikko	Päivittäinen annos (mg)	Injektointitilavuus
Viikot 1-2	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä, ja haittavaikutukset ovat siedettävät	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä, ja haittavaikutukset ovat siedettävät	2,5 mg kerran päivässä	0,25 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä, ja haittavaikutukset ovat siedettävät	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Jos 0,5 mg:n aloitusannoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 0,25 mg:aan (0,025 ml). Jos 0,25 mg kerran päivässä -annoksen haittavaikutukset ovat siedettäviä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos aloitusannoksen jälkeisen annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään edelliselle annostasolle. Jos pienennetyn annoksen haittavaikutukset ovat hyvin siedettyjä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos 3 mg:n annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 2,5 mg:aan ja hoitoa jatketaan tällä annoksella.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien **6–<12-vuotiaiden lasten** suositellut annokset ovat seuraavat:

Hoitoviikko	Päivittäinen annos (mg)	Injektointitilavuus
-------------	-------------------------	---------------------

Viikot 1-2	0,25 mg kerran päivässä	0,025 ml kerran päivässä
Viikot 3-5 (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikko 6 ja siitä eteenpäin (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä, ja haittavaikutukset ovat siedettävät	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä

Jos 0,25 mg:n aloitusannoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, hoito on lopetettava.

Jos aloitusannoksen jälkeisen annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään edelliselle annostasolle. Jos pienennetyn annoksen haittavaikutukset ovat hyvin siedettyjä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos 2 mg:n annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 1 mg:aan, ja hoito jatkuu tällä annoksella.

Bardet–Biedlin oireyhtymä

Aikuisten ja vähintään 16-vuotiaiden lasten suositut annokset ovat seuraavat:

Hoitoviikko	Päivittäinen annos (mg)	Injektoitava tilavuus
Viikot 1–2	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Jos 2 mg:n aloitusannoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 1 mg:aan (0,1 ml). Jos 1 mg kerran päivässä -annoksen haittavaikutukset ovat siedettäviä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos aloitusannoksen jälkeisen annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään edelliselle annostasolle. Jos pienennetyn annoksen haittavaikutukset ovat hyvin siedettyjä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos 3 mg:n annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 2 mg:aan ja hoitoa jatketaan tällä annoksella.

Suosittut annokset **6–<16-vuotiaille lapsille** ovat seuraavat:

Hoitoviikko	Päivittäinen annos (mg)	Injektoitava tilavuus
Viikko 1	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Viikko 2 (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Jos 1 mg:n aloitusannoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 0,5 mg:aan (0,05 ml). Jos 0,5 mg:n annoksen haittavaikutukset ovat siedettäviä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos aloitusannoksen jälkeisen annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään edelliselle annostasolle. Jos pienennetyn annoksen haittavaikutukset ovat hyvin siedettyjä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos 3 mg:n annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 2 mg:aan ja hoitoa jatketaan tällä annoksella.

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusohjelmaa ei tarvitse muuttaa.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien **aikuisten ja 16–17-vuotiaiden lasten** suositellut annokset ovat seuraavat:

Hoitoviikko	Päivittäinen annos (mg)	Injektoitava tilavuus
Viikot 1–2	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikko 3 ja siitä eteenpäin (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä ja jos haittavaikutukset ovat siedettävät	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä ja jos haittavaikutukset ovat siedettävät	2,5 mg kerran päivässä	0,25 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä ja jos haittavaikutukset ovat siedettävät	3 mg kerran päivässä	0,3 ml kerran päivässä

Jos 0,5 mg:n aloitusannoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 0,25 mg:aan (0,025 ml). Jos 0,25 mg kerran päivässä -annoksen haittavaikutukset ovat siedettäviä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos aloitusannoksen jälkeisen annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään edelliselle annostasolle. Jos pienennetyn annoksen haittavaikutukset ovat hyvin siedettyjä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos 3 mg:n annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 2,5 mg:aan ja hoitoa jatketaan tällä annoksella.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien **6–<16-vuotiaiden lasten** suositellut annokset ovat seuraavat:

Hoitoviikko	Päivittäinen annos (mg)	Injektoitava tilavuus
Viikot 1–2	0,25 mg kerran päivässä	0,025 ml kerran päivässä
Viikot 3–5 (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	0,5 mg kerran päivässä	0,05 ml kerran päivässä
Viikko 6 ja siitä eteenpäin (jos haittavaikutukset ovat siedettävät)	1 mg kerran päivässä	0,1 ml kerran päivässä
Jos annos ei riitä ja jos haittavaikutukset ovat siedettävät	2 mg kerran päivässä	0,2 ml kerran päivässä

Jos 0,25 mg:n aloitusannoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, hoito on lopetettava.

Jos aloitusannoksen jälkeisen annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään edelliselle annostasolle. Jos pienennetyn annoksen haittavaikutukset ovat hyvin siedettyjä, annoksen titrausta jatketaan.

Jos 2 mg:n annoksen haittavaikutukset eivät ole siedettäviä, annosta pienennetään 1 mg:aan ja hoitoa jatketaan tällä annoksella.

Lääkärin on seurattava lääkkeen tehoa säännöllisesti, ja tarvittaessa hän voi muuttaa annosta. Kasvavilla lapsilla ja nuorilla on seurattava painonlaskun vaikutusta sekä heidän kasvuaan ja kehitystään.

Tämä lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Lääkkeen käytön lopettaminen tai sen käyttäminen epäsäännöllisesti voi johtaa oireiden palaamiseen tai pahenemiseen. Noudata lääkärin tai apteekkihenkilökunnan annostusohjeita huolellisesti.

Imcivreen pistäminen

Imcivree pistetään mahan ihon alle rasvakerrokseen. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja näyttää, miten se tehdään. Kun olet opetellut pistämään lääkettä itseesi tai lapsesi, voit pistää lääkkeen kotona.

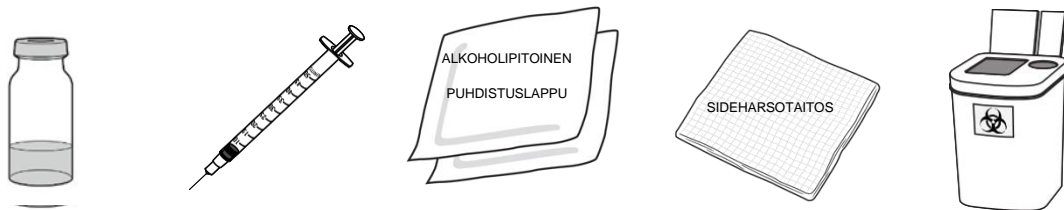
Imcivree pistetään päivän aluksi, jotta näläntunne vähenisi valvellaoloaikana mahdollisimman paljon. Imcivree voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta.

Lue seuraavat ohjeet huolellisesti ennen Imcivreen pistämistä.

Vaihe 1. Valmistele injektio

- Ota esille tarvittavat välineet ja aseta ne puhtaalle tasaiselle alustalle.

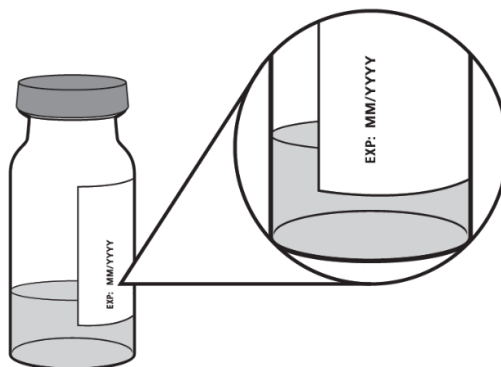
Tarvitset seuraavat välineet, jotka eivät sisälly pakkaukseen:



- Pese kädet saippualla ja lämpimällä vedellä.
- Avaa kaksi alkoholipitoista puhdistuslappua ja sideharsotaitos pakkauksistaan.

Vaihe 2 Tarkasta injektiopullo

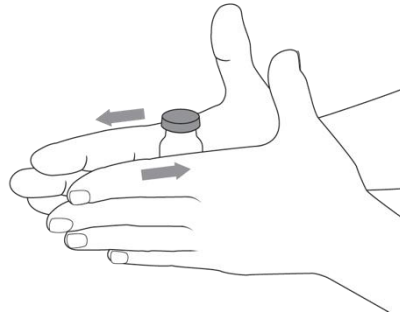
- Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä, joka on merkitty injektiopullon etikettiin ”EXP”-lyhenteen kohdalle. KK/VVVV.



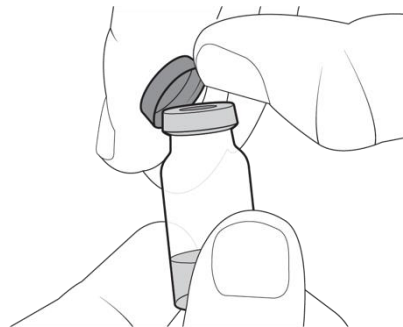
- Nesteen on oltava kirkasta tai kellertävää.
- Älä käytä liuosta, jos
 - viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut
 - neste on sameaa
 - injektiopullossa on hiukkasia
 - uuden injektiopullon muovikorkki on rikki tai puuttuu
 - injektiopulloa on säilytetty yli 30 °C:n lämpötilassa.

Vaihe 3. Valmistele injektiopullo

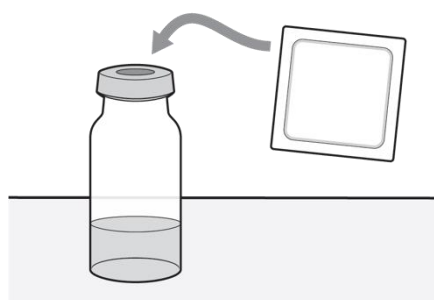
- Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen sen käyttämistä. Se voidaan tehdä joko ottamalla injektiopullo jääkaapista 15 minuuttia ennen lääkkeen pistämistä tai pyörittelemällä injektiopulloa varovasti kämmenten välissä 60 sekunnin ajan.
- Älä lämmitä injektiopulloa lämpimällä vedellä, mikroaaltouunissa tai muulla laitteella.
- Älä ravista injektiopulloa.



- Jos käytät uutta injektiopulloa, irrota muovikorkki ja laita se sekajätteeseen.



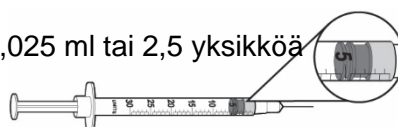
- Puhdista injektiopullon harmaa korkki alkoholipitoisella puhdistuslapulla. Laita käytetty puhdistuslappu sekajätteeseen.
- Älä irrota injektiopullon korkkia



Vaihe 4. Valmistele ruisku

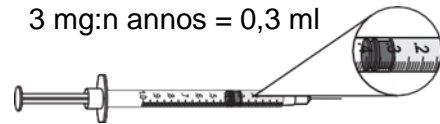
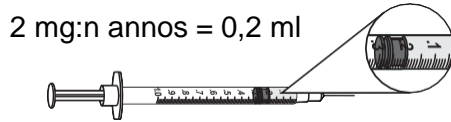
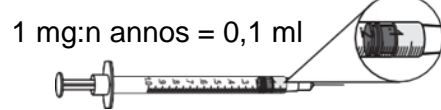
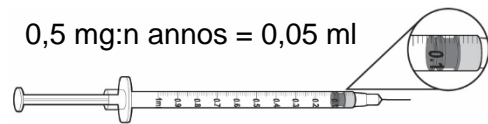
- Käytä 0,25 mg:n annoksia (0,025 ml tai 2,5 yksikköä) varten 0,3 ml:n ruiskua, jossa on 0,5 (puolen) yksikön asteikko, ja 29G–31G:n kokoista ja 6–13 mm:n pituista neulaa, joka sopii ihon alle annettavaan injektioon.

0,25 mg:n annos = 0,025 ml tai 2,5 yksikköä

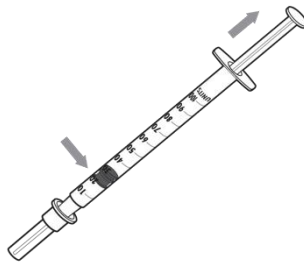


- Käytä 0,5–3,0 mg:n annoksia (0,05 ml–0,3 ml) varten 1 ml:n ruiskua, jossa on 0,01 ml:n

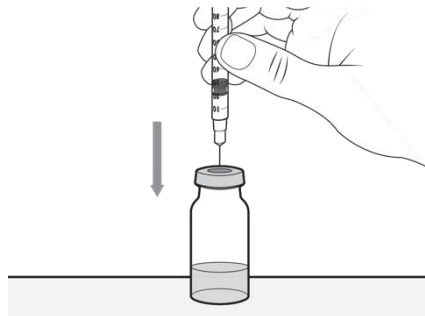
annosasteikko, ja 28G–29G:n kokoista ja 6–13 mm:n pituista neulaa, joka sopii ihon alle annettavaan injektioon.



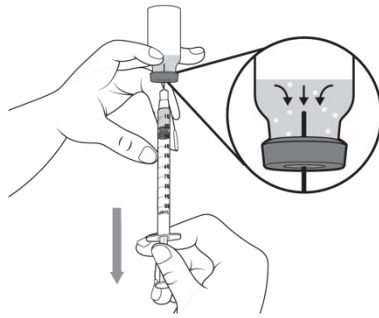
- Pidä neulansuojus paikallaan ja vedä ruiskuun käytettävän lääkkeen määrää vastaava määrä ilmaa vetämällä mäntää ulospäin.



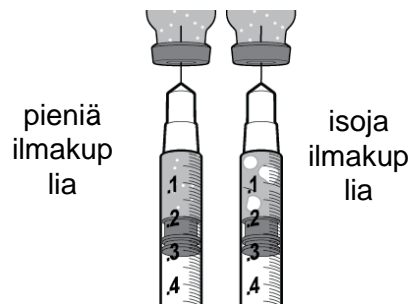
- Poista neulansuojus ruiskusta. Vedä suojus suoraan ylöspäin ja poispäin itsestäsi.
- Aseta injektiopullo pystyasennossa tasaiselle alustalle. Pidä ruiskusta kiinni ja aseta se suoraan injektiopullon yläpuolelle. Työnnä neula suoraan alaspäin injektiopullon harmaan korkin keskelle.



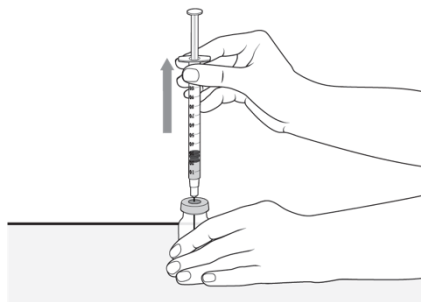
- Injektoi ruiskussa oleva ilma injektiopulloon painamalla mäntää alaspäin.
- Käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin, mutta älä poista neulaa.
- Varmista, että neulan kärki on kokonaan lääkenesteessä eikä sen yläpuolella olevassa ilmassa.



- Täytä ruiskuun annoksesi edellyttämä määrä lääkettä vetämällä mäntää hitaasti taaksepäin. Kun mittaat annostasi, tarkista, että luet yksiköt aloittaen lähimpänä mustaa kumikorkkia olevasta päästä.
- Pidä neula injektiopullossa ja tarkista, ettei ruiskussa ole isoja ilmakuplia.



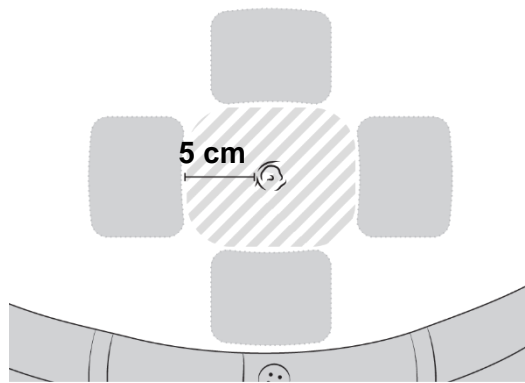
- Jos näet isoja ilmakuplia, ne on poistettava ruiskusta. Ilmakuplien poistaminen:
 - Naputtele ruiskun seinää varovasti sormella, kunnes ilmakupla siirtyy ruiskun yläpäähän.
 - Tyhjennä ruisku injektiopulloon.
 - Täytä ruisku uudelleen edellä annettujen ohjeiden mukaisesti. Vedä mäntää tällä kertaa hitaammin taaksepäin ja varmista, että neulan kärki on aina kokonaan injektiopullossa olevassa nesteessä, jotta ilmakuplia ei pääse muodostumaan.
- Kun ruiskussa ei ole isoja ilmakuplia, aseta injektiopullo pystysuoraan kovalle pinnalle.
- Pidä injektiopulloa yhdellä kädellä ja ruiskun sylinteriä toisen käden sormenpäiden välissä. Vedä neula suoraan ylös ja ulos injektiopullosta.



- Aseta ruisku kovalle pinnalle ja varmista, ettei neula kosketa pintaa. Älä laita neulansuojusta takaisin neulan päälle.

Vaihe 5. Valmistele pistoskohta

- Valitse pistoskohta mahasta.
 - Vaihda pistoskohtaa joka päivä.
 - Varmista, että pistoskohta on vähintään 5 cm:n päässä navasta.
 - Älä pistä lääkettä punoittavaan, turvonneeseen tai ärtyneeseen kohtaan.



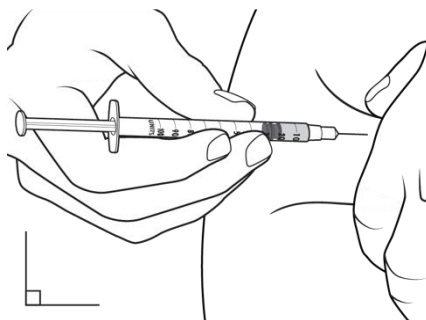
- Puhdista valitsemasi pistoskohta toisella alkoholipitoisella puhdistuslapulla pyörivällä liikkeellä.
- Anna ihon kuivua noin 10 sekuntia.
- Älä kosketa tai kuivaa puhdistettua kohtaa äläkä puhalla siihen.

Vaihe 6. Imcivreen pistäminen

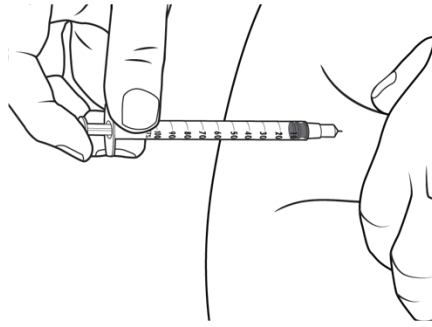
- Aseta ruisku sen käden peukalon ja etusormen väliin, jolla kirjoitat.
- Nipistä toisen käden peukalon ja etusormen väliin noin 5 cm ihoa. Pidä ihopoimusta kiinni, kunnes olet injektoinut lääkkeen.



- Pidä ruiskusta kiinni sen keskikohdasta ja paina neula 90 asteen kulmassa ihollesi. Työnnä neula kokonaan suoraan pistoskohtaan.
- Älä pidä kiinni männästä tai paina siitä, kun työnnät neulaa ihon alle.



- Pidä ruiskun sylinteriä peukalon ja keskisormen välissä. Pistä lääke painamalla mäntää hitaasti etusormella.



- Kun olet pistänyt Imcivreen, laske viiteen. Niin varmistat, että ruisku on tyhjentynyt lääkkeestä.
- Irrota otteesi ihopoimusta ja vedä neula ulos ihosta.
- Paina pistoskohtaa varovasti sideharsotaitoksella, ja laita sideharsotaitos sen jälkeen sekajätteeseen.
- Laita käytetty ruisku pistäville ja viiltäville jätteille tarkoitettuun astiaan. Älä hävitä sitä talousjätteen mukana.
- Jos injektio­pullossa on vielä lääkettä, laita injektio­pullo takaisin pakkaukseen ja säilytä sitä joko jääkaapissa tai muussa turvallisessa paikassa alle 30 °C:n lämpötilassa siihen saakka, kunnes on aika ottaa seuraava annos.

Jos otat enemmän Imcivreetä kuin sinun pitäisi

Jos otat tai jos lapsesi ottaa enemmän Imcivreetä kuin pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Imcivreetä

Jos unohdat pistää lääkkeen, jätä unohtamasi annos väliin ja pistä seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Imcivreen käytön

Jos lopetat lääkkeen käytön, näläntunne voi palata ja painonlasku hidastua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset (voi aiheutua useammalle kuin yhdelle potilaalle kymmenestä)

- Tummat alueet tai läiskät iholla
- Kipu, mustelmat tai tulehdus (punoitus ja/tai turvotus) pistoskohdassa
- Pahoinvointi tai oksentelu
- Päänsärky
- Spontaani erektio miehillä

Yleiset (voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä)

- Ihon kuivuus, punoitus tai kutina
- Kipu
- Lisääntynyt hikoilu
- Värimuutokset tai läiskät iholla
- Iholeesiot
- Kaljuuntuminen
- Väsymys
- Heikkouden tunne
- Suun kuivuminen
- Ruoansulatusvaivat
- Ripuli

- Ummetuksen tunne
- Mahakipu
- Huimaus
- Lisääntyneet erektiot miehillä
- Nukkumisvaikeudet
- Masentunut mieliala
- Seksuaalisen kiihottumisen muutos
- Lisääntynyt seksuaalivietti
- Ihon kasvaimet
- Selkäkipu
- Lihaskouristukset
- Kipu käsivarsissa tai sääriässä
- Kuumat aallot
- Huimaus

Melko harvinaiset (voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)

- Ruskeat läiskät tai pisamat iholla
- Ihon punoitus
- Ihottuma
- Raidat tai juovat iholla
- Hiusten värimuutokset
- Ihokyhmy
- Ihotulehdus
- Kynsien värimuutokset tai halkeilu
- Rintakipu
- Kylmä- tai lämpöherkkyys
- Kutina pistosta ympäröivällä alueella
- Vilunväreet
- Palelu
- Kuumotus
- Ikenien värjäytyminen
- Vatsan turvotus
- Syljenerityksen lisääntyminen
- Ilmavaivat
- Näärästys
- Uneliaisuus
- Lisääntynyt valo-, ääni-, kosketus- ja tuoksuherkkyys
- Migreenipäänsärky
- Hajuaistin menetys tai muutos
- Makuaistin häiriöt
- Ahdistuneisuus
- Mielialan muutokset
- Ejakulaatiohäiriö
- Naisen kyvyttömyys saavuttaa tai ylläpitää seksuaalista kiihottuneisuutta
- Sukupuolielinten lievät oireet tai herkkyys
- Seksuaalisen halun väheneminen
- Naisten sukuelinten häiriö
- Masentunut mieliala
- Unihäiriöt
- Silmän kasvaimet
- Painajaiset
- Litteä, värillinen luomi iholla
- Nivelkipu
- Haukottelu
- Yskä
- Nuha
- Kipu rintakehän lihaksissa tai luissa

- Silmän valkuaisten kellertyminen
- Silmien kellertyminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imcivreen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Imcivree on säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C:ssa pakkaukseen merkittyyn viimeiseen käyttöpäivämäärään asti. Imcivreetä voidaan säilyttää myös huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 päivän ajan tai viimeiseen käyttöpäivämäärään saakka sen mukaan, kumpi umpeutuu ensin. Säilytä kaikki injektiopullot (myös avatut) alkuperäisessä pakkauksessa, jotta ne ovat valolta suojassa. Kun avaat injektiopullon, hävitä se 28 päivän kuluttua ensimmäisestä avaamiskerrasta.

Lääke ei saa jäätä.

Jos Imcivree altistuu yli 30 °C:n lämpötilalle, älä käytä sitä, vaan hävitä se paikallisten määräysten mukaisesti. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä kelluvia hiukkasia tai sameutta.

Jokaisessa injektiossa on käytettävä uutta ruiskua.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imcivree sisältää

- Vaikuttava aine on setmelanotidi. Jokainen moniannosinjektiopullo sisältää 10 mg setmelanotidia 1 ml:ssa injektio-
liuosta.

Muut aineet ovat seuraavat:

- bentsyylialkoholi (ks. kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imcivreetä)
- N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli 2000)-1,2-distearoyyli-glysero-3-fosfoetanolaamiini-natriumsuola (mPEG-2000-DSPE)
- karmelloosinatrium (ks. kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imcivreetä)
- mannitoli
- fenoli
- dinatriumedetaatti (ks. kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imcivreetä)
- injektionesteisiin käytettävä vesi
- Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
- Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Imcivreen kuvaus ja pakkauksen sisältö

Imcivree on kirkas, väritön tai hieman värillinen liuos.

Tämä lääkevalmiste toimitetaan kirkkaissa lasisissa injektiopulloissa, joissa on tulppa ja sinetti. Yksi injektiopullo sisältää 1 ml injektionestettä.

Imcivree on saatavilla 1 tai 10 moniannosinjektiopulloa sisältävissä pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.