

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMCIVREE 10 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 10 mg di setmelanotide in 1 mL di soluzione iniettabile.

Eccipiente con effetti noti

1 mL di soluzione contiene 10 mg di alcol benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente colorata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IMCIVREE è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 4 anni con obesità ipotalamica acquisita (aHO) dovuta a danno o compromissione dell'ipotalamo.

IMCIVREE è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS) geneticamente confermata negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni.

IMCIVREE è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

IMCIVREE deve essere prescritto e supervisionato da medici esperti nella diagnosi e nella gestione di forme rare di obesità con origine genetica o ipotalamica.

Posologia

Obesità ipotalamica acquisita

Adulti e bambini di età pari o superiore ai 6 anni

Devono essere seguite le modifiche graduali della dose indicate nella Tabella 1. La modifica graduale della dose può essere eseguita sia aumentandola che riducendola in base alla tollerabilità individuale (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta clinica. La dose può essere ridotta a 0,25 mg, laddove necessario.

Tabella 1. Modifiche graduali della dose negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai

6 anni

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimana 1	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 2 (qualora la dose da 0,5 mg sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 3 (qualora la dose da 1 mg sia ben tollerata)	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
Settimana 4 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg sia ben tollerata)	3 mg una volta al giorno	0,3 mL una volta al giorno

Bambini di età compresa tra 4 e meno di 6 anni

Devono essere seguite le modifiche graduali della dose indicate nella Tabella 2 in base al peso del paziente. La modifica graduale della dose può essere eseguita sia aumentandola che riducendola in base alla tollerabilità individuale (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta clinica. La dose può essere ridotta a 0,25 mg, laddove necessario.

Tabella 2. Modifiche graduali della dose nei bambini di età compresa tra 4 e meno di 6 anni

Peso del paziente/settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
<20 kg		
Settimana 1	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 2 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 3 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg sia ben tollerata)	1,5 mg una volta al giorno	0,15 mL una volta al giorno
20 - <25 kg		
Settimana 1	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 2 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 3 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg sia ben tollerata)	1,5 mg una volta al giorno	0,15 mL una volta al giorno
Settimana 4 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1,5 mg sia ben tollerata)	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
25 - <30 kg		
Settimana 1	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 2 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 3 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg sia ben tollerata)	1,5 mg una volta al giorno	0,15 mL una volta al giorno
Settimana 4 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1,5 mg sia ben tollerata)	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
Settimana 5 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg sia ben tollerata)	2,5 mg una volta al giorno	0,25 mL una volta al giorno

Peso del paziente/settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
ben tollerata)		
≥30 kg		
Settimana 1	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 2 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 3 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg sia ben tollerata)	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
Settimana 4 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg sia ben tollerata)	3 mg una volta al giorno	0,3 mL una volta al giorno

Deficit di POMC, compreso PCSK1, e deficit di LEPR

Adulti e bambini di età pari o superiore ai 12 anni

Per gli adulti e i bambini di età pari o superiore ai 12 anni, la dose iniziale è di 1 mg una volta al giorno per 2 settimane. Dopo 2 settimane, nel caso in cui setmelanotide sia ben tollerato (vedere paragrafo 4.4), la dose può essere aumentata a 2 mg una volta al giorno (Tabella 3). Qualora l'aumento della dose non sia tollerato, i pazienti possono continuare ad assumere la dose da 1 mg una volta al giorno.

Nei pazienti adulti, la dose può essere aumentata a 2,5 mg una volta al giorno, se si desidera un ulteriore calo ponderale. Qualora la dose da 2,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata, la dose può essere aumentata a 3 mg una volta al giorno (Tabella 3).

Nei pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, se il peso rimane sopra il 90° percentile con la dose da 2 mg una volta al giorno e si desidera un ulteriore calo ponderale, la dose può essere aumentata a 2,5 mg fino a una dose massima di 3 mg una volta al giorno (Tabella 3).

Tabella 3. Modifiche graduali della dose negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 12 anni

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 3 e successive	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2,5 mg una volta al giorno	0,25 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata	3 mg una volta al giorno	0,3 mL una volta al giorno

Bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, la dose iniziale è di 0,5 mg una volta al giorno per 2 settimane. Se tollerata, dopo 2 settimane la dose può essere aumentata a 1 mg una volta al giorno. Qualora l'aumento della dose non sia tollerato, i pazienti pediatrici possono continuare la somministrazione della dose da 0,5 mg una volta al giorno. Qualora la dose da 1 mg sia ben tollerata dopo 2 settimane, la dose può essere aumentata a 2 mg una volta al giorno. Se il peso rimane sopra il 90° percentile con la dose da 2 mg una volta al giorno e si desidera un ulteriore calo ponderale, la dose

può essere aumentata a 2,5 mg una volta al giorno (Tabella 4).

Tabella 4. Modifiche graduali della dose nei bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimane 3-4	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 5 e successive	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2,5 mg una volta al giorno	0,25 mL una volta al giorno

Bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 5.

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, la dose iniziale è di 0,5 mg una volta al giorno per 2 settimane. Qualora la dose iniziale da 0,5 mg non sia tollerata, la dose deve essere ridotta a 0,25 mg (0,025 mL) una volta al giorno. Qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia tollerata, le modifiche graduali della dose devono essere proseguite.

Tabella 5. Modifiche graduali della dose nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni

Peso del paziente/settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
<20 kg		
Settimana 1 e successive	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
20-<30 kg		
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 3 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
30-<40 kg		
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimane 3-4 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 5 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1,5 mg una volta al giorno	0,15 mL una volta al giorno
≥40 kg		
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimane 3-4 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimane 5-6 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1,5 mg una volta al giorno	0,15 mL una volta al giorno
Settimane 7-8 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno

Peso del paziente/settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimana 9 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	2,5 mg una volta al giorno	0,25 mL una volta al giorno

Il calo ponderale e il controllo della fame indotti da setmelanotide possono essere mantenuti costanti in base all'aderenza al trattamento senza interruzioni. Se si interrompe il trattamento o se viene meno il rispetto del regime posologico, ricompariranno i sintomi dell'obesità e/o della fame nel deficit di POMC e LEPR.

Sindrome di Bardet-Biedl

Adulti e bambini di età pari o superiore ai 16 anni

Per gli adulti e i bambini di età pari o superiore ai 16 anni, devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 6.

Tabella 6. Modifiche graduali della dose negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 16 anni

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
Settimana 3 e successive (qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	3 mg una volta al giorno	0,3 mL una volta al giorno

Qualora la dose iniziale da 2 mg non sia tollerata, la dose deve essere ridotta a 1 mg (0,1 mL) una volta al giorno. Qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia tollerata, le modifiche graduali della dose devono essere proseguite.

Dopo la dose iniziale, qualora una dose successiva non sia tollerata, la dose deve essere ridotta al livello di dose precedente. Qualora la dose ridotta sia tollerata, le modifiche graduali della dose devono essere proseguite.

Bambini di età compresa tra 6 e meno di 16 anni

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 16 anni, devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 7.

Tabella 7. Modifiche graduali della dose nei bambini di età compresa tra 6 e meno di 16 anni

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimana 1	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 2 (qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
Settimana 3 e successive (qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	3 mg una volta al giorno	0,3 mL una volta al giorno

Qualora la dose iniziale da 1 mg non sia tollerata, la dose deve essere ridotta a 0,5 mg (0,05 mL) una volta al giorno. Qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia tollerata, la dose deve essere aumentata a 1 mg una volta al giorno e le modifiche graduali della dose devono essere proseguite.

Dopo la dose iniziale, qualora una dose successiva non sia tollerata, la dose deve essere ridotta al livello di dose precedente. Qualora la dose ridotta sia tollerata, le modifiche graduali della dose devono essere proseguite.

Bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 8.

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, la dose iniziale è di 0,5 mg una volta al giorno per 2 settimane. Qualora la dose iniziale da 0,5 mg non sia tollerata, la dose deve essere ridotta a 0,25 mg (0,025 mL) una volta al giorno. Qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia tollerata, le modifiche graduali della dose devono essere proseguite.

Tabella 8. Modifiche graduali della dose nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni

Peso del paziente/settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
<20 kg		
Settimana 1 e successive	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
20-<30 kg		
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 3 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
30-<40 kg		
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimane 3-4 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 5 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1,5 mg una volta al giorno	0,15 mL una volta al giorno
≥40 kg		
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimane 3-4 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimane 5-6 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1,5 mg una volta al giorno	0,15 mL una volta al giorno
Settimane 7-8 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
Settimana 9 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	2,5 mg una volta al giorno	0,25 mL una volta al giorno

Il calo ponderale e il controllo della fame indotti da setmelanotide possono essere mantenuti costanti aderendo al trattamento senza interruzioni. Se si interrompe il trattamento o se viene meno il rispetto del regime posologico, ricompariranno i sintomi dell'obesità e/o della fame nella BBS.

Dose saltata

Se si salta una dose, la somministrazione di una volta al giorno deve essere ripresa alla dose prescritta con la successiva dose prevista.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Per i pazienti con deficit di POMC, PCSK1 o LEPR oppure BBS e compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2), non sono necessarie modifiche della dose.

Per i pazienti con aHO e compromissione renale lieve (vedere paragrafo 5.2), non sono necessarie modifiche della dose. Per i pazienti con aHO e compromissione renale moderata (vedere paragrafo 5.2), devono essere seguite le modifiche graduali della dose previste per i pazienti con compromissione renale severa.

Adulti e bambini di età pari o superiore ai 12 anni (deficit di POMC, compreso PCSK1, deficit di LEPR o aHO) o di età pari o superiore ai 16 anni (BBS) con compromissione renale severa

Devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 9. La modifica graduale della dose può essere eseguita sia aumentandola che riducendola in base alla tollerabilità individuale (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta clinica. La dose può essere ridotta a 0,25 mg, laddove necessario.

Tabella 9. Modifiche graduali della dose negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 12 anni (deficit di POMC, compreso PCSK1, deficit di LEPR o aHO) o di età pari o superiore ai 16 anni (BBS) con compromissione renale severa

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 3 e successive (qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2,5 mg una volta al giorno	0,25 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata	3 mg una volta al giorno	0,3 mL una volta al giorno

Bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (deficit di POMC, compreso PCSK1, deficit di LEPR o aHO) o di età compresa tra 6 e meno di 16 anni (BBS) con compromissione renale severa

Devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 10. La modifica graduale della dose può essere eseguita sia aumentandola che riducendola in base alla tollerabilità individuale (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta clinica. Qualora la dose iniziale da 0,25 mg non sia tollerata, il trattamento deve essere interrotto.

Tabella 10. Modifiche graduali della dose nei bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (deficit di POMC, compreso PCSK1, deficit di LEPR o aHO) o di età compresa tra 6 e meno di 16 anni (BBS) con compromissione renale severa

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	0,25 mg una volta al giorno	0,025 mL una volta al giorno
Settimane 3-4 (qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 5 e successive (qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno

Bambini di età inferiore ai 6 anni con compromissione renale severa

Setmelanotide non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 6 anni con compromissione renale severa. La modifica graduale della dose può essere eseguita sia aumentandola che riducendola in base alla tollerabilità individuale (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta clinica (Tabella 11) e i pazienti devono essere attentamente monitorati. Qualora la dose iniziale da 0,25 mg non sia tollerata, il trattamento deve essere interrotto.

Tabella 11. Modifiche graduali della dose nei bambini di età inferiore ai 6 anni con compromissione renale severa

Peso del paziente/settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
<20 kg		
Settimana 1 e successive	0,25 mg una volta al giorno	0,025 mL una volta al giorno
20-<30 kg		
Settimane 1-2	0,25 mg una volta al giorno	0,025 mL una volta al giorno
Settimana 3 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,25 mg sia ben tollerata)	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
30-<40 kg		
Settimane 1-2	0,25 mg una volta al giorno	0,025 mL una volta al giorno
Settimane 3-4 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 5 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
≥40 kg		
Settimane 1-2	0,25 mg una volta al giorno	0,025 mL una volta al giorno
Settimane 3-4 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimane 5-6 (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 7 e successive (in caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1,5 mg una volta al giorno	0,15 mL una volta al giorno

Setmelanotide non è stato studiato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale. Setmelanotide non deve essere somministrato ai pazienti con malattia renale in stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Setmelanotide non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Setmelanotide non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica (meno di 2 anni di età)

La sicurezza e l'efficacia di setmelanotide nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Anche se apparentemente non sono state osservate differenze correlate all'età, i dati ottenuti dai pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni non sono sufficienti per determinare se questi ultimi rispondano in modo diverso dai pazienti più giovani. Non ci sono evidenze indicanti la necessità di adottare precauzioni particolari per il trattamento di una popolazione anziana (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Setmelanotide deve essere somministrato una volta al giorno, all'inizio della giornata (per massimizzare la riduzione della fame durante il periodo diurno in cui si è svegli), indipendentemente dai pasti.

Setmelanotide deve essere somministrato per via sottocutanea nell'addome, alternando la sede di iniezione nella zona addominale ogni giorno.

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere istruiti dall'operatore sanitario sulla corretta tecnica di iniezione, al fine di ridurre il rischio di errori di somministrazione, quali punture accidentali e inoculazioni incomplete. Fare riferimento al foglio illustrativo per le istruzioni di somministrazione complete accompagnate da illustrazioni.

Setmelanotide deve essere somministrato utilizzando siringhe con i volumi e i calibri degli aghi indicati nella Tabella 12.

Tabella 12. Calibro delle siringhe e degli aghi per la somministrazione, per dose di setmelanotide

Dose di setmelanotide	Siringa	Calibro e lunghezza dell'ago
Per dosi da: 0,25 mg (0,025 mL o 2,5 unità) una volta al giorno	Siringa da 0,3 mL con incrementi di 0,5 (mezza) unità	Ago da 29-31 gauge di lunghezza compresa tra 6 e 13 mm
Per dosi da: 0,5-3 mg (0,05-0,3 mL) una volta al giorno	Siringa da 1 mL con incrementi della dose di 0,01 mL	Ago da 28-29 gauge di lunghezza compresa tra 6 e 13 mm

Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla manipolazione di IMCIVREE.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio della cute

Setmelanotide può determinare un aumento generalizzato della pigmentazione cutanea e uno scurimento di nevi preesistenti a causa del suo effetto farmacologico (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Annualmente, prima e durante il trattamento con setmelanotide, devono essere eseguite visite dermatologiche sull'intero corpo per monitorare le lesioni pigmentarie cutanee preesistenti e nuove.

Monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa

Per i pazienti in trattamento con setmelanotide, è necessario monitorare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa a ogni visita medica (almeno ogni 6 mesi) nell'ambito degli standard di pratica clinica.

Erezione prolungata del pene

Negli studi clinici con setmelanotide sono state segnalate erezioni spontanee del pene (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano un'erezione del pene di durata superiore a 4 ore devono essere informati di rivolgersi a un medico di emergenza per un eventuale trattamento di priapismo.

Depressione

Negli studi clinici, è stata segnalata depressione nei pazienti trattati con setmelanotide (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con depressione devono essere monitorati a ogni visita medica durante il trattamento. È opportuno prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora i pazienti manifestino pensieri o comportamenti suicidari.

Pazienti con aHO e diabete insipido centrale

I pazienti con aHO possono presentare disturbi correlati, quali diabete insipido (DI) centrale/carenza di arginina-vasopressina (AVP), che compromettono la regolazione dei fluidi e aumentano il rischio di ipernatriemia e deplezione di volume. Nei pazienti con aHO e DI/AVP concomitante, i livelli sierici di sodio, l'equilibrio dei fluidi e lo stato d'idratazione devono essere attentamente monitorati, in particolare in concomitanza con cambiamenti del peso corporeo o l'assunzione di cibi e fluidi, che possono verificarsi a seguito della terapia con setmelanotide. I pazienti devono essere monitorati più frequentemente durante i periodi di introito orale ridotto, malattia intercorrente o limitazione calorica intensificata. Le dosi delle terapie concomitanti devono essere modificate secondo necessità.

Pazienti con aHO e insufficienza surrenalica

I pazienti con aHO possono presentare una disfunzione ipotalamo-ipofisaria sottostante, compresa un'insufficienza surrenalica secondaria dovuta alla compromissione della secrezione dell'ormone adrenocorticotropo.

Prima di iniziare la terapia con setmelanotide nei pazienti con anamnesi di malattia ipotalamica o ipofisaria deve essere valutata la funzione surrenalica. I pazienti con insufficienza surrenalica nota devono essere adeguatamente trattati con terapia sostitutiva a base di glucocorticoidi prima di iniziare la terapia con setmelanotide. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni clinici di funzione surrenalica inadeguata, tra cui stanchezza, ipotensione, ipoglicemia, nausea e alterazioni elettrolitiche.

Nei pazienti trattati con setmelanotide, devono essere monitorati i farmaci concomitanti che potrebbero essere influenzati da cambiamenti del peso corporeo, tasso metabolico, livelli di cortisolo o stato nutrizionale. Le dosi di tali farmaci devono essere modificate secondo quanto indicato clinicamente.

Popolazione pediatrica

Il medico prescrittore deve valutare periodicamente la risposta al trattamento con setmelanotide. Nei bambini in crescita, deve essere valutato l'impatto di un calo ponderale sulla crescita e sullo sviluppo cognitivo. Il medico prescrittore deve monitorare la crescita (altezza e peso) utilizzando le curve di crescita adeguate all'età e al sesso.

Eccipienti con effetti noti

Alcol benzilico

Questo medicinale contiene 10 mg di alcol benzilico per ciascun mL. L'alcool benzilico può provocare reazioni allergiche.

Si osserva un aumento del rischio dovuto all'accumulo di alcol benzilico nei bambini piccoli (di età inferiore a 3 anni). I pazienti di età pari a 2 anni devono essere monitorati per identificare la comparsa di eventuali segni di acidosi metabolica (tachicardia, respirazione accelerata, confusione) durante il trattamento.

Le pazienti con una gravidanza in corso o che allattano con latte materno devono essere informate del potenziale rischio derivante dall'eccipiente alcol benzilico, che nel tempo potrebbe accumularsi e causare acidosi metabolica.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale, a causa del potenziale rischio derivante dall'eccipiente alcol benzilico che nel tempo potrebbe accumularsi e causare acidosi metabolica (vedere anche paragrafo 4.2).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Studi *in vitro* hanno mostrato che setmelanotide presenta un basso potenziale di interazioni farmacocinetiche in relazione ai trasportatori del citocromo P450 (CYP) e al legame alle proteine plasmatiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di setmelanotide in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi di tossicità riproduttiva sugli animali non indicano effetti dannosi diretti. Tuttavia, la somministrazione di setmelanotide a coniglie gravide ha provocato una diminuzione del consumo di cibo da parte delle madri determinando effetti embrio-fetali (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, IMCIVREE non deve essere somministrato durante la gravidanza o se si intende iniziare una gravidanza in quanto un calo ponderale in questa condizione può provocare danni al feto.

Se una paziente sottoposta a trattamento con setmelanotide ha raggiunto un peso stabile e inizia una gravidanza, è opportuno prendere in considerazione la prosecuzione del trattamento con setmelanotide, dato che nei dati preclinici non è emersa alcuna prova di teratogenicità. Se una paziente sottoposta a trattamento con setmelanotide e in fase di calo ponderale inizia una gravidanza, setmelanotide deve essere interrotto o la dose ridotta monitorando al contempo l'aumento di peso raccomandato durante la gravidanza. Il medico curante deve monitorare attentamente il peso durante la gravidanza in una paziente in trattamento con setmelanotide.

Le pazienti con una gravidanza in corso devono essere informate del potenziale rischio derivante dall'eccipiente alcol benzilico (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se setmelanotide sia escreto nel latte materno. Uno studio preclinico ha dimostrato che setmelanotide viene escreto nel latte di ratto in allattamento. Non è stata rilevata alcuna concentrazione quantificabile di setmelanotide nel plasma dei cuccioli allattati (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/evitare il trattamento con IMCIVREE tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio del trattamento per la donna.

Le pazienti che allattano con latte materno devono essere informate del potenziale rischio derivante dall'eccipiente alcol benzilico (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di setmelanotide sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti dannosi riguardo alla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IMCIVREE non altera o altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa della sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono disturbi da iperpigmentazione (66%), reazioni in sede di iniezione (45%), nausea (36%) e cefalea (19%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riscontrate negli studi clinici e nell'ambito della sorveglianza post-marketing sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e la relativa frequenza, in base alla convenzione sulla frequenza definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Tabella 13. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza		
	Molto comune	Comune	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	nevo melanocitico	-	nevo displastico
Patologie del sistema emolinfopoietico	-	eosinofilia	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	-	disturbo dell'appetito, sete
Disturbi psichiatrici	-	depressione, insonnia, alterazione dell'eccitazione sessuale, libido aumentata	disturbo del sonno, incubi, libido diminuita
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiro	sonnolenza, emicrania, parosmia, disgeusia
Patologie dell'occhio	-	-	alterazione del colore della sclera
Patologie dell'orecchio e del labirinto	-	-	vertigine
Patologie vascolari	-	-	vampata di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	-	-	sbadigli, rinorrea, tosse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza		
	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito	diarrea, dolore addominale, bocca secca, dispepsia, stipsi, malattia da reflusso gastroesofageo, flatulenza	distensione dell'addome, fastidio addominale, ipersecrezione salivare
Patologie epatobiliari	-	alanina aminotransferasi aumentata	aspartato aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzima epatico aumentato, fosfatasi alcalina ematica aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	disturbi da iperpigmentazione ^a	prurito, eruzione cutanea, cute secca, lesione cutanea, alopecia	eritema, strie cutanee, iperidrosi, lipodistrofia acquisita, orticaria, esfoliazione cutanea, cambiamento del colore dei capelli, alterazione del colore delle unghie, acantosi nigricans
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		artralgia, dolore dorsale, mialgia	dolore muscolo-scheletrico, spasmi muscolari, dolore a un arto, creatinfosfochinasi ematica aumentata
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	erezione spontanea del pene ^b , erezione aumentata ^b	fastidio vulvovaginale ^c	disturbo dell'eccitazione sessuale femminile ^c , dolore genitale, fastidio genitale, patologia genitale femminile ^c , iperestesia genitale, dismenorrea ^c
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	reazioni in sede di iniezione ^a , stanchezza	astenia, dolore	intolleranza alla temperatura, brividi

^a Termine raggruppato (consultare "Descrizione di reazioni avverse selezionate" per l'elenco completo dei termini inclusi).

^b Denominatore solo maschile.

^c Denominatore solo femminile.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Si sono verificate reazioni in sede di iniezione nel 45% dei pazienti trattati con setmelanotide. Le reazioni in sede di iniezione più comuni sono state: eritema in sede di iniezione (26%), prurito in sede di iniezione (20%), indurimento in sede di iniezione (15%) e dolore in sede di iniezione (15%). Tali reazioni sono state solitamente lievi, di breve durata, e non sono peggiorate né hanno comportato un'interruzione del trattamento. Le reazioni in sede di iniezione comprendono eventi connessi alla sede di iniezione, come eritema, prurito, edema, dolore, indurimento, lividura, gonfiore, emorragia, ipersensibilità, ematoma, nodulo, colorazione anormale, irritazione, calore, ipertrofia, pomfi e orticaria.

Disturbi da iperpigmentazione

È stato osservato scurimento della cute nel 66% dei pazienti trattati con setmelanotide. Questa reazione, in genere, si è verificata nell'arco di 2-3 settimane dall'inizio del trattamento, si è protratta per tutta la durata del trattamento e si è risolta interrompendo il trattamento. Questo scurimento della pelle è dovuto alla stimolazione del recettore della melanocortina 1 (MC1). I disturbi da iperpigmentazione comprendono: iperpigmentazione cutanea, alterazione del colore della pelle, efelidi, lentiggine, macula, melanoderma, disturbo della pigmentazione, lentiggine solare, macchie caffelatte, pigmentazione ungueale, pigmentazione delle labbra, pigmentazione della lingua, iperpigmentazione gengivale, alterazione del colore delle gengive e pigmentazione orale.

Disturbi gastrointestinali

Sono stati segnalati nausea e vomito rispettivamente nel 36% e nel 17% dei pazienti trattati con setmelanotide. In genere, la nausea e il vomito sono comparsi all'inizio del trattamento (entro il primo mese), sono stati lievi e non hanno comportato interruzione del trattamento. Questi effetti sono stati transitori e non hanno avuto alcun impatto sul rispetto delle somministrazioni giornaliere raccomandate.

Erezioni del pene

Sono state segnalate erezione spontanea del pene ed erezione persistente rispettivamente nel 14% e nel 13% dei pazienti di sesso maschile trattati con setmelanotide; nessuno di questi pazienti ha segnalato erezioni prolungate (superiori alle 4 ore) con necessità di una valutazione medica urgente (vedere paragrafo 4.4). Questo effetto può essere dovuto alla stimolazione neurale del recettore della melanocortina-4 (MC4).

Popolazione pediatrica

Complessivamente sono stati esposti a setmelanotide 291 pazienti pediatrici (n = 15 di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, n = 98 di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, n = 178 di età compresa tra 12 e meno di 18 anni). La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse sono state simili nelle popolazioni adulte e pediatriche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi del sovradosaggio di setmelanotide possono comprendere nausea ed erezione del pene. Nell'eventualità di sovradosaggio, deve essere iniziato un trattamento di supporto appropriato in base ai segni e ai sintomi clinici del paziente. In caso di sovradosaggio, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere monitorate regolarmente per 48 ore o per tutto il tempo clinicamente rilevante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati anti-obesità, esclusi i prodotti per la dieta, prodotti anti-obesità con azione a livello centrale, codice ATC: A08AA12

Meccanismo d'azione

Setmelanotide è un agonista selettivo del recettore MC4. I recettori MC4 del cervello sono coinvolti nella regolazione della fame, della sazietà e del dispendio energetico. Nelle malattie correlate al percorso del recettore MC4 associate a un'attivazione insufficiente del recettore MC4, si ritiene che setmelanotide ristabilisca l'attività del percorso del recettore MC4 per ridurre la fame e favorire il calo ponderale attraverso una diminuzione dell'apporto calorico e un aumento del dispendio energetico.

Effetti farmacodinamici

Pigmentazione cutanea

Setmelanotide è un agonista selettivo del recettore MC4 con un'attività inferiore sul recettore MC1. Il recettore MC1 è espresso sui melanociti, e l'attivazione di questo recettore determina un accumulo di melanina e un aumento della pigmentazione cutanea indipendentemente dalla luce ultravioletta (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Immunogenicità

Gli anticorpi anti-farmaco (ADA) sono stati rilevati raramente. Inoltre, sono stati rilevati comunemente anticorpi contro l'ormone stimolante gli alfa-melanociti (alfa-MSH). Si dispone di dati limitati per i pazienti con BBS o deficit di POMC, PCSK1 o LEPR. Non è stata osservata alcuna evidenza dell'impatto di questi anticorpi su farmacocinetica, efficacia o sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

Obesità ipotalamica acquisita

Studio 1 (RM-493-040)

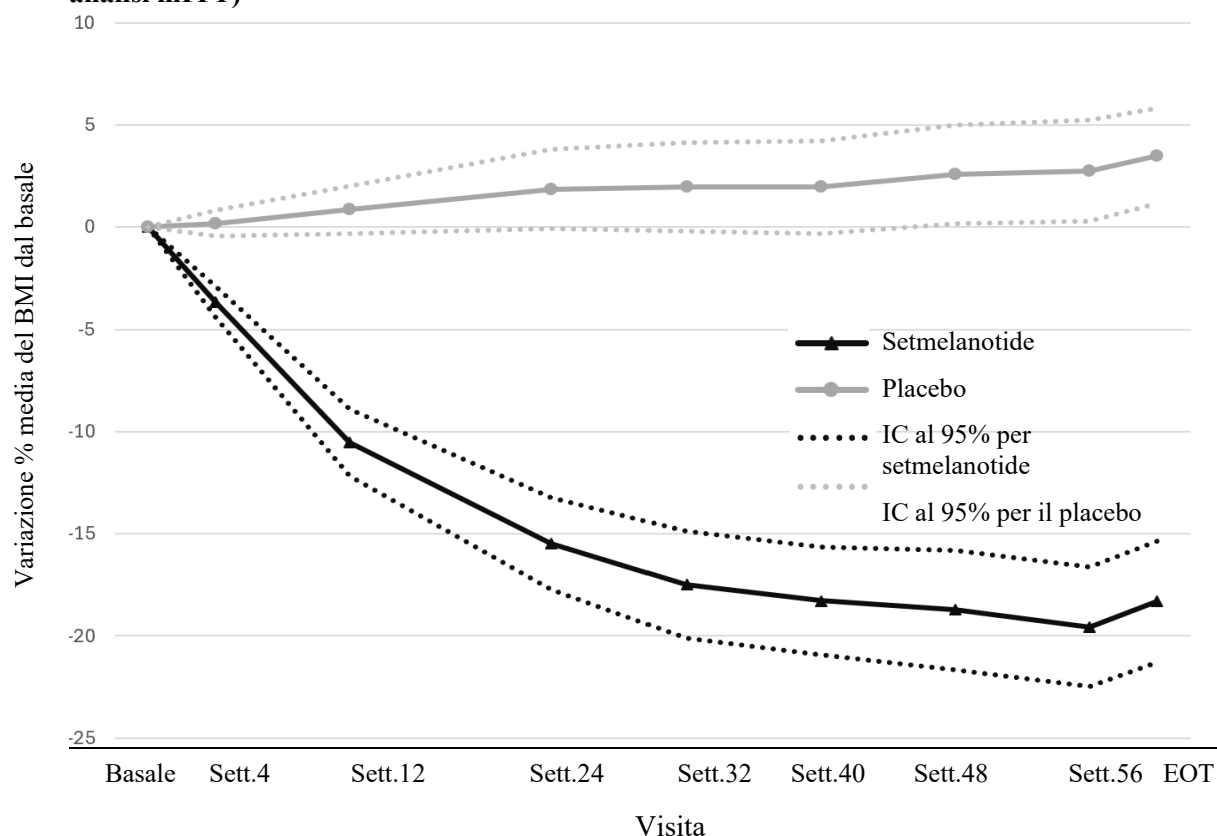
La sicurezza e l'efficacia di setmelanotide sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (di massimo 70 settimane) in pazienti di età pari o superiore ai 4 anni con diagnosi di aHO dovuta a danno o compromissione dell'ipotalamo (indice di massa corporea [BMI] ≥ 30 kg/m² negli adulti; $\geq 95^{\circ}$ percentile nei pazienti pediatrici).

Le analisi di efficacia sono state condotte su 120 pazienti principali con aHO. Dopo 52 settimane, è stato segnalato un calo statisticamente significativo e clinicamente rilevante del BMI e del z score del BMI dal basale per setmelanotide rispetto al placebo (Tabella 14 e Figura 1).

Tabella 14 Riduzione del BMI dal basale dopo 52 settimane (coorte principale, serie di analisi mITT)

Parametro	Indice statistico	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
Variazione percentuale media del BMI			
Basale	Media (DS)	35,73 (9,17)	36,78 (9,33)
Variazione percentuale (%)	Media (DS)	-16,46 (14,03)	3,29 (6,82)
	IC al 95%	(-19,56; -13,37)	(1,11; 5,47)
	ANCOVA LSM (ES)	-16,51 (1,401)	3,32 (1,984)
	IC al 95% per la LSM	(-19,26; -13,76)	(-0,57; 7,20)
	Differenza LSM (ES)	-19,83 (2,411)	
	IC al 95% della differenza LSM	-24,55, -15,10	
	Valore p	<0,0001	
Analisi dei soggetti responsivi per quanto riguarda la riduzione del BMI			
Pazienti adulti con riduzione del BMI ≥5% o pazienti pediatrici con riduzione del z score del BMI ≥0,2	% stimata	82,73	20,90
	IC al 95%	74,13; 91,33	8,01; 33,78
	Differenza di rischio (ES)	62,53 (7,393)	
	IC al 95% per la differenza di rischio	48,04; 77,02	
	Valore p	<0,0001	
Pazienti con riduzione del BMI ≥5% rispetto al basale dopo 52 settimane	% stimata	79,53	10,41
	IC al 95%	70,60; 88,47	0,75; 20,07
	Differenza di rischio (ES)	69,07 (6,695)	
	IC al 95% per la differenza di rischio	55,95; 82,19	
	Valore p	<0,0001	
Abbreviazioni: ANCOVA = analisi della covarianza; DS = deviazione standard; ES = errore standard; IC = intervallo di confidenza; LSM = media dei minimi quadrati; mITT = intention-to-treat modificata.			

Figura 1. Variazione percentuale media del BMI dal basale per visita (coorte principale, serie di analisi mITT)



Per valutare la fame nei pazienti di età pari o superiore ai 12 anni che fossero in grado di riferire in autonomia, è stato usato il questionario sulla fame giornaliera (scala a 11 punti: 0 = “per niente affamato/a”, 10 = “il più affamato/a possibile”). Dopo 52 settimane, setmelanotide ha ridotto significativamente la media settimanale del punteggio della fame giornaliera maggiore/peggiore (LSM -2,73 rispetto a -1,45; $p = 0,0086$) e il punteggio della fame giornaliera medio (LSM -2,85 rispetto a -1,40; $p = 0,0016$) rispetto al placebo. Nei colloqui qualitativi, i pazienti di età inferiore ai 12 anni trattati con setmelanotide (o coloro che li assistono) hanno riferito uniformemente una riduzione della fame.

A sostegno dell'effetto di setmelanotide sul calo ponderale e sui livelli di fame, il trattamento con setmelanotide ha indotto miglioramenti numerici generali dei parametri cardiometabolici, come pressione arteriosa, lipidi e parametri glicemici, nonché una riduzione della circonferenza della vita rispetto al placebo.

Deficit di POMC, compreso PCSK1, e deficit di LEPR

La sicurezza e l'efficacia di setmelanotide per il trattamento del deficit di POMC e LEPR sono state stabilite in 2 studi principali in aperto di 1 anno dal disegno sperimentale identico, ciascuno con un periodo di sospensione in doppio cieco e controllato con placebo:

- lo Studio 2 (RM-493-012) ha arruolato pazienti di età pari o superiore ai 6 anni con deficit di POMC (compreso PCSK1) confermato geneticamente;
- lo Studio 3 (RM-493-015) ha arruolato pazienti di età pari o superiore ai 6 anni con deficit di LEPR confermato geneticamente.

In entrambi gli studi, i pazienti adulti avevano un BMI ≥ 30 kg/m². Nei bambini, il peso è risultato $\geq 95^{\circ}$ percentile in base a una valutazione con i grafici di crescita.

La modifica graduale della dose è avvenuta nell'arco di un periodo di 2-12 settimane, seguita da un periodo di trattamento in aperto di 10 settimane. I pazienti che hanno ottenuto un calo ponderale di almeno 5 kg (o un calo ponderale almeno del 5% se il peso corporeo al basale era < 100 kg) alla fine del periodo di trattamento in aperto hanno continuato in un periodo di sospensione in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane (4 settimane di trattamento con placebo e 4 settimane di trattamento con setmelanotide). Dopo la serie di sospensioni, i pazienti hanno ricominciato il trattamento attivo con setmelanotide alla dose terapeutica per un massimo di 32 settimane. Ventuno pazienti (10 nello Studio 2 e 11 nello Studio 3) sono stati in trattamento per almeno 1 anno e sono inclusi nelle analisi di efficacia.

Ulteriori dati di supporto sono stati raccolti in uno studio condotto dallo sperimentatore e in uno studio di estensione.

Studio 2 (RM-493-012)

Nello Studio 2, l'80% dei pazienti con deficit di POMC ha raggiunto l'endpoint primario, ottenendo un calo ponderale $\geq 10\%$ dopo 1 anno di trattamento con setmelanotide e il 50% dei pazienti con deficit di POMC ha raggiunto un miglioramento predefinito clinicamente significativo $\geq 25\%$ nel punteggio dei livelli di fame dal basale a 1 anno (Tabella 15).

Nello Studio 2, sono state riportate diminuzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti dal basale per il peso corporeo pari al 25,6%. Le variazioni nei livelli di fame sono state valutate utilizzando un questionario per i pazienti e per chi li assiste, compilato quotidianamente, riguardante i “massimi livelli di fame nelle ultime 24 ore” a 1 anno per i pazienti ≥ 12 anni di età. In riferimento allo Studio 2 (Tabella 16), sono state riportate diminuzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti dal basale per i livelli di fame come media settimanale nelle ultime 24 ore pari al 27,1%.

Quando il trattamento con setmelanotide è stato sospeso nei pazienti che mostravano un calo ponderale durante le 10 settimane del periodo in aperto, questi pazienti sono aumentati di peso (Figura 2) e i punteggi medi dei livelli di fame sono aumentati rispetto alle 4 settimane di trattamento con placebo.

Tabella 15. Percentuale di pazienti che hanno ottenuto almeno il 10% di calo ponderale e percentuale di pazienti che hanno raggiunto almeno il 25% di miglioramento dei livelli di fame quotidiana dal basale a 1 anno nello Studio 2

Parametro	Dati statistici	
Pazienti che hanno raggiunto almeno il 10% di calo ponderale a 1 anno (N = 10)	n (%)	8 (80,0)
	IC al 90% ¹	(49,31 - 96,32)
	Valore p ²	<0,0001
Pazienti che hanno raggiunto almeno il 25% di miglioramento dei livelli di fame dal basale a 1 anno (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	IC al 90% ¹	(19,29; 80,71)
	Valore p ¹	0,0004

Nota: la serie di analisi comprende i pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale in studio e hanno avuto almeno 1 valutazione al basale.

¹ Ottenuto col metodo (esatto) Clopper-Pearson

² Test dell'ipotesi nulla: proporzione = 5%

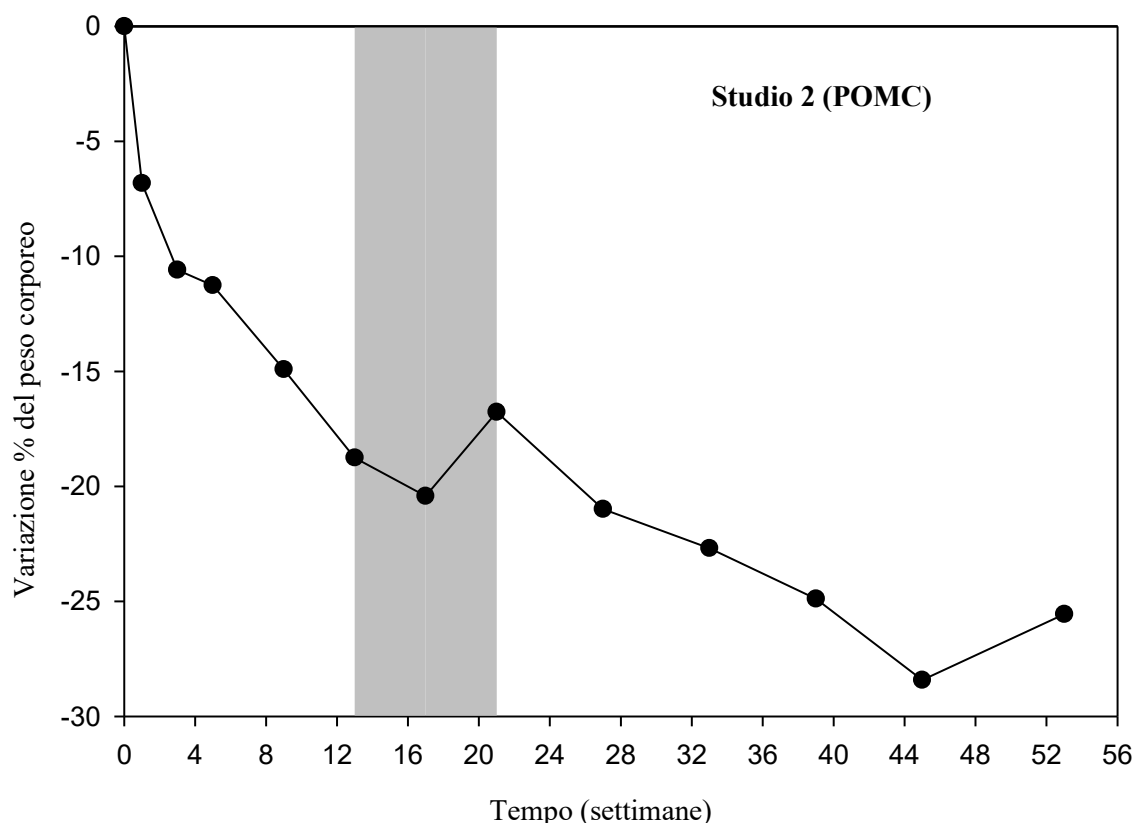
Tabella 16. Variazione percentuale dal basale nel peso e nei livelli di fame a 1 anno nello Studio 2

Parametro	Dati statistici	Peso corporeo (kg) (N = 9)	Punteggio dei livelli di fame ¹ (N = 7)
Basale	Media (DS)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediana	114,7	8,0
	Min, max	55,9; 186,7	7; 9
1 anno	Media (DS)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediana	82,7	6,0
	Min, max	54,5; 121,8	3; 8
Variazione percentuale dal basale a 1 anno (%)	Media (DS)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediana	-27,3	-14,29
	Min, max	-35,6; -2,4	-72,2; -1,4
	Media LS	-25,39	-27,77
	IC al 90%	(-28,80; -21,98)	(-40,58; -14,96)
	Valore p	<0,0001	0,0005

Nota: questa analisi include i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del medicinale in studio, hanno avuto almeno una valutazione al basale e hanno dimostrato un calo ponderale ≥ 5 kg (o il 5% del peso corporeo se il peso era <100 kg al basale) durante il periodo di trattamento in aperto di 12 settimane e sono passati al periodo di sospensione in doppio cieco e controllato con placebo.

¹ I livelli di fame oscillano da 0 a 10 su una scala di tipo Likert: 0 = per niente fame e 10 = tantissima fame. Il punteggio dei livelli di fame è stato acquisito in un diario giornaliero ed è stata fatta una media per calcolare un punteggio settimanale per l'analisi.

Figura 2. Variazione percentuale del peso corporeo per visita dal basale (Studio 2 [N = 9])



Studio 3 (RM-493-015)

Nello Studio 3, il 46% dei pazienti con deficit di LEPR ha raggiunto l'endpoint primario, ottenendo un calo ponderale $\geq 10\%$ dopo 1 anno di trattamento con setmelanotide e il 73% dei pazienti con deficit di LEPR ha raggiunto un miglioramento predefinito clinicamente significativo $\geq 25\%$ nel punteggio dei livelli di fame dal basale a 1 anno (Tabella 17).

Nello Studio 3, sono state riportate diminuzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti dal basale per il peso corporeo pari al 12,5%. Le variazioni nei livelli di fame sono state valutate utilizzando un questionario per i pazienti e per chi li assiste, compilato quotidianamente, riguardante i "massimi livelli di fame nelle ultime 24 ore" a 1 anno per i pazienti ≥ 12 anni di età. In riferimento allo Studio 3 (Tabella 18), sono state riportate diminuzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti dal basale per i livelli di fame come media settimanale nelle ultime 24 ore pari al 43,7%.

Quando il trattamento con setmelanotide è stato sospeso nei pazienti che mostravano un calo ponderale durante le 10 settimane del periodo in aperto, questi pazienti sono aumentati di peso (Figura 3) e i punteggi medi dei livelli di fame sono aumentati rispetto alle 4 settimane di trattamento con placebo.

Tabella 17. Percentuale di pazienti che hanno ottenuto almeno il 10% di calo ponderale e percentuale di pazienti che hanno raggiunto almeno il 25% di miglioramento dei livelli di fame quotidiana dal basale a 1 anno nello Studio 3

Parametro	Dati statistici	
Pazienti che hanno ottenuto almeno il 10% di calo ponderale a 1 anno (N = 11)	n (%)	5 (45,5)
	IC al 90% ¹	(19,96; 72,88)
	Valore p ²	0,0002
Pazienti che hanno raggiunto almeno il 25% di miglioramento dei livelli di fame dal basale a 1 anno (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	IC al 90% ¹	(43,56; 92,12)
	Valore p ¹	<0,0001

Nota: la serie di analisi comprende i pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale in studio e hanno avuto almeno 1 valutazione al basale.

1 Ottenuto col metodo (esatto) Clopper-Pearson

2 Test dell'ipotesi nulla: proporzione = 5%

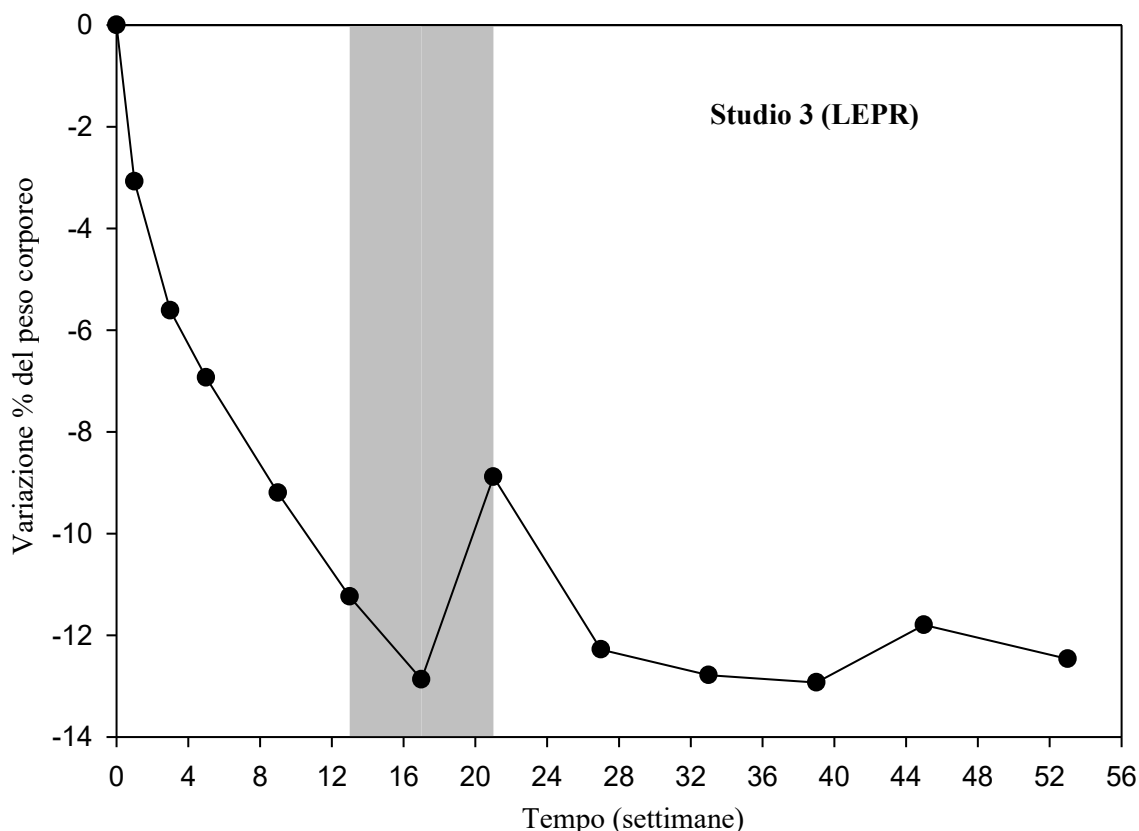
Tabella 18. Variazione percentuale dal basale nel peso e nei livelli di fame a 1 anno nello Studio 3

Parametro	Dati statistici	Peso corporeo (kg) (N = 7)	Punteggio dei livelli di fame ¹ (N = 7)
Basale	media (DS)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	mediana	120,5	7,0
	min, max	89,4; 170,4	6; 8
1 anno	media (DS)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	mediana	104,1	3,0
	min, max	81,7; 149,9	2; 8
Variazione percentuale dal basale a 1 anno (%)	media (DS)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	mediana	-15,3	-52,7
	min, max	-23,3; 0,1	-67; 0
	media LS	-12,47	-41,93
	IC al 90%	(-16,10; -8,83)	(-54,76; -29,09)
	valore p	<0,0001	<0,0001

Nota: questa analisi include i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del medicinale in studio, hanno avuto almeno una valutazione al basale e hanno dimostrato un calo ponderale ≥ 5 kg (o il 5% del peso corporeo se il peso era < 100 kg al basale) durante il periodo di trattamento in aperto di 12 settimane e sono passati al periodo di sospensione in doppio cieco e controllato con placebo.

¹ I livelli di fame oscillano da 0 a 10 su una scala di tipo Likert: 0 = per niente fame e 10 = tantissima fame. Il punteggio dei livelli di fame è stato acquisito in un diario giornaliero ed è stata fatta una media per calcolare un punteggio settimanale per l'analisi.

Figura 3. Variazione percentuale del peso corporeo per visita dal basale (Studio 3 [N = 7])



Sindrome di Bardet-Biedl

Studio 4 (RM-493-023)

La sicurezza e l'efficacia di setmelanotide per il trattamento di pazienti di età pari o superiore ai 6 anni con obesità dovuta a BBS sono state valutate in uno studio clinico di 1 anno con periodo controllato con placebo di 14 settimane (Studio 4 [RM-493-023]). Lo studio ha arruolato pazienti di età pari o superiore ai 6 anni con obesità e BBS. I pazienti adulti presentavano un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m². I pazienti pediatrici presentavano invece un BMI $\geq 97^{\circ}$ percentile per età e sesso in base a valutazioni con i grafici di crescita.

I pazienti idonei sono entrati in un periodo di trattamento randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo di 14 settimane (Periodo 1), seguito da un periodo di trattamento in aperto di 38 settimane (Periodo 2) in cui tutti i pazienti hanno ricevuto setmelanotide. Per mantenere la cecità nel corso di tutto il Periodo 2, durante le prime 2 settimane sia del Periodo 1 che 2 sono state apportate modifiche graduali della dose fino a una dose fissa di 3 mg. Trentadue pazienti sono stati trattati per almeno 1 anno e sono inclusi nelle analisi di efficacia.

Nello Studio 4, il 35,7% dei pazienti con BBS di età ≥ 12 anni e il 46,7% dei pazienti con BBS di età ≥ 18 anni hanno raggiunto l'obiettivo primario, ottenendo un calo ponderale $\geq 10\%$ dopo 1 anno di trattamento con setmelanotide (Tabella 19). L'effetto di setmelanotide sul peso corporeo nei pazienti con compromissione cognitiva secondo la valutazione dello sperimentatore è risultato simile a quello nei pazienti senza compromissione cognitiva.

Nello Studio 4, ~52 settimane di trattamento con setmelanotide hanno prodotto riduzioni clinicamente significative dei z score del BMI nel 100% dei pazienti con BBS di età inferiore ai 12 anni, con risultati omogenei osservati nei pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni. Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni, la riduzione media del z score del BMI rispetto al basale è stata di 0,75 e la riduzione percentuale media del 95° percentile del BMI per età e sesso rispetto al basale è stata del 17,3%.

I pazienti di età pari o superiore ai 12 anni in grado di riferire in autonomia la propria fame hanno registrato la fame massima giornaliera in un diario, la quale è stata successivamente valutata tramite l'item 2 del questionario sulla fame giornaliera. La fame è stata valutata su una scala a 11 punti, da 0 ("per niente affamato/a") a 10 ("il più affamato/a possibile"). Nello Studio 4 sono state riferite riduzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti del punteggio relativo a fame massima/peggiore dal basale a 1 anno pari al 30,5% (Tabella 20).

Tabella 19. Peso corporeo (kg) – percentuale di tutti i pazienti, di pazienti con BBS di età ≥ 12 anni e di pazienti con BBS di età ≥ 18 anni che hanno ottenuto un calo ponderale almeno del 10% dal basale a 1 anno (Studio 4 [Full Analysis Set])

Parametro	Indice statistico ¹	Pazienti ≥ 12 anni	Pazienti ≥ 18 anni
Pazienti che hanno ottenuto un calo ponderale almeno del 10% all'anno 1	N	28	15
	%	35,7	46,7
	IC al 95% ¹	(18,6; 55,9)	(21,3; 73,4)
	Valore p	0,0002	0,0003

¹ Le % stimate, l'intervallo di confidenza al 95% e il valore p si basano sulla regola di Rubin. Il valore p è a una coda, confrontato a un valore alfa = 0,025.

Tabella 20. Punteggi relativi alla fame giornaliera – variazione dal basale a 1 anno in tutti i pazienti e nei pazienti con BBS di età ≥ 12 anni (Studio 4 [Full Analysis Set])

Punto temporale	Indice statistico	Pazienti ≥ 12 anni
Basale	N	14
	Media (DS)	6,99 (1,893)
	Mediana	7,29
	Min, max	4,0; 10,0
Settimana 52	N	14
	Media (DS)	4,87 (2,499)
	Mediana	4,43
	Min, max	2,0; 10,0
Variazione alla settimana 52	N	14
	Media (DS)	-2,12 (2,051)
	Mediana	-1,69
	Min, max	-6,7; 0,0
	IC al 95% ¹	-3,31; -0,94
	Valore p ¹	0,0010
Variazione % alla settimana 52	N	14
	Media (DS)	-30,45 (26,485)
	Mediana	-25,00
	Min, max	-77,0; 0,0
	IC al 95% ¹	-45,74; -15,16
	Valore p ¹	0,0004

Abbreviazioni: DS = deviazione standard; IC = intervallo di confidenza; max = valore massimo; min = valore minimo.

¹ IC al 95% e valore p si basano sulla regola di Rubin; il valore p è a una coda.

Nota: il basale è l'ultima valutazione prima dell'inizio del trattamento con setmelanotide in entrambi gli studi.

Nota: il questionario sulla fame giornaliera non viene somministrato ai pazienti di età < 12 anni né ai pazienti con compromissione cognitiva secondo la valutazione dello sperimentatore.

A sostegno dell'effetto di setmelanotide sul calo ponderale, sono stati registrati miglioramenti numerici generali dei parametri cardiometabolici, come pressione arteriosa, lipidi, parametri glicemici e circonferenza della vita.

Popolazione pediatrica

Studio 5 (RM-493-033)

La sicurezza e l'efficacia di setmelanotide per il trattamento di pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni con obesità da deficit di POMC o LEPR oppure con BBS sono state valutate in uno studio in aperto, non controllato, di 1 anno (Studio 5 [RM-493-033]). Lo studio ha arruolato pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni con BMI $\geq 97^{\circ}$ percentile per età e sesso in base a valutazioni con i grafici di crescita e peso corporeo di almeno 15 kg al basale.

I pazienti idonei sono entrati nello studio e hanno ricevuto setmelanotide. Dodici pazienti sono stati arruolati nello studio e sono inclusi nelle analisi di efficacia. Dato il disegno dello studio e la dimensione ridotta del campione, i risultati di efficacia devono essere valutati attentamente.

Nello Studio 5, l'85,7% dei pazienti con deficit di POMC o LEPR e l'80,0% dei pazienti con BBS hanno raggiunto l'obiettivo primario, ottenendo una riduzione del z score del BMI $\geq 0,2$ dopo 1 anno di trattamento con setmelanotide (Tabella 21). La variazione percentuale media del BMI dal basale alla Settimana 52 è stata del -25,597% nei pazienti con deficit di POMC o LEPR e del -9,719% nei pazienti con BBS (Tabella 22).

Tabella 21. Z score del BMI – percentuale di tutti i pazienti, dei pazienti con deficit di POMC o LEPR, dei pazienti con BBS di età compresa tra 2 e meno di 6 anni che hanno ottenuto una riduzione del z score del BMI rispetto al basale di almeno 0,2 dopo 1 anno (Studio 5 [popolazione di sicurezza])

Parametro	Indice statistico ¹	Pazienti con deficit di POMC o LEPR (n = 7)	Pazienti con BBS (n = 5)	Totale (N = 12)
Pazienti che hanno ottenuto una riduzione del z score del BMI di almeno 0,2 dopo 1 anno	N % IC al 95% ¹	6 85,7 (54,1; 100)	4 80,0 (28,4; 99,5)	10 83,3 (58,7; 99,8)

¹ L'IC al 95% a due code è stato calcolato con il metodo di Clopper-Pearson.

Tabella 22. Variazione percentuale del BMI rispetto al basale a 1 anno (Studio 5 [popolazione di sicurezza])

Parametro	Indice statistico	Pazienti con deficit di POMC o LEPR (n = 7)	Pazienti con BBS (n = 5)	Totale (N = 12)
		%	%	%
Basale	N	7	5	12
	Media (DS)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Mediana	32,196	22,986	28,670
	Min, max	25,99; 42,54	19,31; 29,04	19,31; 42,54
Variazione effettiva dal basale dopo 1 anno	N	6	5	11
	Media (DS)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Mediana	-9,237	-2,191	-4,940
	Min, max	-11,16; -2,65	-4,94; 0,58	-11,16; 0,58
Variazione percentuale dal basale dopo 1 anno (%)	N	6	5	11
	Media (DS)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	IC al 95% ¹	(-37,66; -13,54)	(-20,69; 1,26)	(-27,04; -9,72)
	Mediana	-23,237	-8,978	-21,624

Parametro	Indice statistico	Pazienti con deficit di POMC o LEPR (n = 7)	Pazienti con BBS (n = 5)	Totale (N = 12)
		%	%	%
	Min, max	-39,28; -8,24	-21,62; 2,54	-39,28; 2,54

¹ L'IC al 95% a due code è calcolato con la distribuzione t di Student.

Nello Studio 5, ~52 settimane di trattamento con setmelanotide hanno prodotto una riduzione clinicamente significativa del z score del BMI di -5,185 nei pazienti con deficit di POMC o LEPR e di -1,331 nei pazienti con BBS. La riduzione percentuale media del 95° percentile del BMI per età e sesso rispetto al basale è stata del -47,595% nei pazienti con deficit di POMC o LEPR e del -14,462% nei pazienti con BBS.

Negli studi clinici, 116 dei pazienti trattati con setmelanotide avevano un'età compresa tra 2 e meno di 18 anni al basale (21 pazienti con deficit di POMC, PCSK1 o LEPR, 33 pazienti con BBS e 62 pazienti con aHO). Nel complesso, l'efficacia e la sicurezza in questi pazienti più giovani hanno evidenziato tendenze simili a quelle osservate nei pazienti più anziani studiati, dimostrando diminuzioni apparentemente significative del BMI nei pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni con deficit di POMC, PCSK1 o LEPR oppure BBS. Nei pazienti che non avevano ancora completato la crescita, durante il periodo di studio è stata osservata una tendenza a una progressione nello sviluppo puberale e ad aumenti dell'altezza adeguati.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con setmelanotide in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei disturbi dell'appetito e della nutrizione generale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La $C_{max,ss}$ media di setmelanotide allo stato stazionario, l' AUC_{tau} e la concentrazione pre-dose per una dose di 3 mg somministrata per via sottocutanea a volontari con obesità altrimenti sani (N = 6) una volta al giorno per 12 settimane sono state, rispettivamente, 37,9 ng/mL, 495 h *ng/mL, e 6,77 ng/mL. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di setmelanotide sono state raggiunte nell'arco di 2 giorni con una somministrazione giornaliera di 1-3 mg di setmelanotide. L'accumulo di setmelanotide nella circolazione sistemica durante la somministrazione singola giornaliera per 12 settimane è stato di circa il 30%. L' AUC e la C_{max} di setmelanotide sono aumentate proporzionalmente dopo la somministrazione sottocutanea di dosi multiple nell'intervallo di dosi proposto (1-3 mg).

La serie di dati dell'analisi di farmacocinetica (PK) includeva 513 soggetti aggregati di 12 studi. La popolazione comprendeva 330 soggetti con malattie correlate al percorso del recettore MC4, 102 soggetti con aHO e 81 soggetti che non presentavano né malattie correlate al percorso del recettore MC4 né aHO. Questi soggetti hanno apportato 8 837 osservazioni, di cui 8 501 campioni con concentrazioni quantificabili di setmelanotide. I dati farmacocinetici provenivano principalmente da 314 adulti (di età pari o superiore ai 18 anni, 5 332 osservazioni quantificabili) e 122 adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, 2 258 osservazioni quantificabili). La serie di dati includeva anche 64 bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni e 13 bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni (rispettivamente 778 e 133 osservazioni quantificabili).

Assorbimento

A seguito di un'iniezione sottocutanea di setmelanotide, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di setmelanotide sono aumentate lentamente, raggiungendo le concentrazioni massime a un t_{max} mediano di 8,0 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta dopo una somministrazione sottocutanea di setmelanotide non è stata studiata nell'uomo. La stima della

variabilità interindividuale (CV %) tratta dal modello PK di popolazione finale è stata del 28,6% (clearance orale apparente, CL/F).

Tra gli adulti con funzione renale nella norma, le simulazioni hanno mostrato un'esposizione leggermente maggiore nei pazienti con aHO rispetto ai pazienti con altre malattie correlate al percorso del recettore MC4 quando ricevevano la stessa dose. Tuttavia, questa differenza in termini di esposizione è stata mediata soprattutto da differenze nel peso; nei pazienti con lo stesso peso è stata osservata essenzialmente la stessa esposizione a setmelanotide indipendentemente dall'eziologia della malattia.

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione di setmelanotide dopo una somministrazione sottocutanea di 3 mg una volta al giorno è stato stimato dal modello PK di popolazione in 75,2 L. Il legame di setmelanotide alle proteine plasmatiche umane è pari al 79,1%.

Gli esperimenti *in vitro* indicano che setmelanotide non è un substrato di OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 o OCT2.

I dati *in vitro* indicano che è molto improbabile che setmelanotide sia un substrato di P-gp o di BCRP.

Biotrasformazione

Non è stato riscontrato che setmelanotide sia metabolizzato da microsomi epatici, epatociti o microsomi renali di ratto, scimmia o uomo.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione effettiva ($t_{1/2}$) di setmelanotide è stata di circa 11 ore. La clearance totale apparente allo stato stazionario di setmelanotide dopo una somministrazione sottocutanea di 3 mg una volta al giorno è stata stimata dal modello PK di popolazione in 7,19 L/h.

Circa il 39% della dose somministrata di setmelanotide è stato escreto non modificato nelle urine nell'intervallo di dosaggio di 24 ore a seguito di una somministrazione sottocutanea di 3 mg una volta al giorno.

Linearità/Non linearità

L'AUC e la C_{max} di setmelanotide sono aumentate in modo approssimativamente lineare con la dose dopo la somministrazione sottocutanea di dosi multiple nell'intervallo compreso tra 0,5 mg e 7 mg.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Setmelanotide è stato esaminato in pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e meno di 18 anni). Le simulazioni tratte dalle analisi PK della popolazione suggeriscono un'esposizione leggermente più elevata nei pazienti più giovani (che hanno anche un peso corporeo inferiore) e offrono supporto al regime posologico nei pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

Popolazione anziana

I dati disponibili relativi a un piccolo campione di pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni non suggeriscono variazioni di rilievo nell'esposizione a setmelanotide con l'avanzare dell'età. Questi dati sono tuttavia troppo limitati per trarre conclusioni definitive.

Compromissione renale

L'analisi farmacocinetica ha evidenziato una clearance (CL/F) di setmelanotide inferiore del 12%, del 26% e del 49% nei pazienti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e severa in confronto ai pazienti con funzione renale nella norma.

Deficit di POMC, compreso PCSK1, deficit di LEPR o BBS

Non sono necessari modifiche della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] di 60-89 mL/min/1,73 m²) o moderata (eGFR di 30-59 mL/min/1,73 m²). Per i pazienti con compromissione renale severa (eGFR di 15-29 mL/min/1,73 m²) si raccomandano modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2). Setmelanotide non deve essere somministrato ai pazienti con malattia renale in stadio terminale (eGFR <15 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.2).

Obesità ipotalamica acquisita

Per i pazienti con compromissione renale lieve (eGFR pari a 60-89 mL/min/1,73 m²) non sono necessarie modifiche della dose. Le modifiche della dose sono raccomandate per i pazienti con compromissione renale moderata (eGFR pari a 30-59 mL/min/1,73 m²) o severa (eGFR pari a 15-29 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.2). Setmelanotide non deve essere somministrato ai pazienti con malattia renale in stadio terminale (eGFR <15 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Setmelanotide è stabile negli epatociti umani, di ratto e di scimmia; pertanto, non è stato condotto uno studio in pazienti affetti da compromissione epatica. Setmelanotide non deve essere usato in pazienti affetti da compromissione epatica severa.

Peso corporeo

La CL/F di setmelanotide variava con il peso corporeo secondo un rapporto allometrico fisso.

Genere

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di setmelanotide in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale cancerogeno, fertilità, teratogenicità o sviluppo postnatale.

Uno studio sulla riproduzione e sullo sviluppo condotto su conigli ha rivelato un aumento nel riassorbimento embrio-fetale e nella perdita successiva all'impianto nelle femmine di coniglio gravide sottoposte a trattamento con setmelanotide. Questi effetti sono stati attribuiti a riduzioni estreme del consumo alimentare da parte delle madri connesse all'attività farmacodinamica primaria di setmelanotide. In uno studio sulla riproduzione e sullo sviluppo condotto su ratti non sono state osservate simili riduzioni del consumo alimentare e la relativa perdita embrio-fetale. In entrambe le specie non sono stati osservati effetti teratogeni.

Nella fase anteriore allo svezzamento di uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale condotto su ratti, sono state osservate concentrazioni di setmelanotide dose-dipendenti nel latte 2 ore dopo la somministrazione sottocutanea. Non è stata rilevata alcuna concentrazione quantificabile di setmelanotide nel plasma dei cuccioli allattati a qualsiasi dose.

Diversamente dai primati, nei ratti e nei mini-pig sono stati osservati effetti cardiovascolari variabili, quali frequenza cardiaca e pressione arteriosa aumentate. La ragione alla base di queste differenze tra

le specie non è ancora chiara. Nel ratto, gli effetti dose-dipendenti di setmelanotide sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa sono stati collegati a un aumento del tono simpatico e si è constatato che diminuiscono progressivamente a seguito di dosi giornaliere ripetute.

È stata osservata vacuolizzazione citoplasmatica minima nel plesso coroideo legata all'eccipiente mPEG-DSPE a seguito di somministrazione cronica in ratti e scimmie adulti. Non è stata osservata vacuolizzazione nel plesso coroideo di ratti giovani trattati con setmelanotide/mPEG-DSPE dai giorni 7 a 55 post-parto a una dose di mPEG-DSPE pari a 9,5 volte quella umana derivante da 3 mg di setmelanotide su base mg/m²/die.

I dati di carcinogenicità disponibili in topi Tg-rasH2 indicano che setmelanotide/mPEG-DSPE non rappresenta un rischio cancerogeno per i pazienti, con un margine di sicurezza di 17 per setmelanotide basato sull'AUC e un margine di dose di 16 per mPEG-DSPE su base mg/m²/giorno, alla dose clinica di 3 mg/die. Dal momento che i dati disponibili preclinici e clinici relativi a setmelanotide non hanno evidenziato rischio pro-cancerogeno, nei ratti non è stato eseguito uno studio di carcinogenicità di 2 anni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

N-(carbonil-metossipolietilenglicole-2000)-1,2-distearoil-glicerolo-3-fosfoetanolamina sale sodico (mPEG-2000-DSPE)

Carmellosio sodico

Mannitolo

Fenolo

Alcol benzilico

Disodio edetato

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura

28 giorni o fino alla data di scadenza (se precedente).

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 2 °C – 30 °C.

Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2 °C – 30 °C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C). Non congelare. Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I flaconcini chiusi possono essere tenuti a temperatura ambiente, non oltre i 30 °C, per un massimo di

30 giorni.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multidose 2R in vetro trasparente di tipo I con tappo in bromobutile e capsula di alluminio.

Confezioni:

- 1 flaconcino multidose.
- 10 flaconcini multidose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

IMCIVREE deve essere tolto dal frigorifero circa 15 minuti prima della somministrazione. In alternativa, i pazienti possono scaldare il prodotto prima della somministrazione facendo ruotare delicatamente il flaconcino tra i palmi delle mani per 60 secondi.

IMCIVREE deve essere ispezionato prima di ogni iniezione e la soluzione non deve essere usata se è torbida o contiene particelle.

Nel caso in cui IMCIVREE sia esposto a temperature $>30^{\circ}\text{C}$, deve essere gettato via e non deve essere utilizzato.

Utilizzare sempre una siringa nuova a ogni somministrazione per evitare contaminazioni.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2021
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (*vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2*).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMCIVREE 10 mg/mL soluzione iniettabile
setmelanotide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 10 mg di setmelanotide in 1 mL di soluzione iniettabile.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mPEG-2000-DSPE, carmellosio sodico, mannitolo, fenolo, alcol benzilico, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino multidose (1 mL).
10 flaconcini multidose (1 mL).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare. Tenere il flaconcino nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Flaconcino chiuso
Conservare in frigorifero.

Dopo l'apertura
Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Gettare via dopo 28 giorni.
Data di apertura:

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IMCIVREE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

IMCIVREE 10 mg/mL preparazione iniettabile
setmelanotide
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino multidose (1 mL)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

IMCIVREE 10 mg/mL soluzione iniettabile setmelanotide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è IMCIVREE e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare IMCIVREE
3. Come usare IMCIVREE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMCIVREE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è IMCIVREE e a cosa serve

IMCIVREE contiene il principio attivo setmelanotide. È usato per trattare l'obesità e controllare la fame negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 4 anni con obesità ipotalamica acquisita (aHO) derivante da un danno o una compromissione di un'area del cervello chiamata ipotalamo.

IMCIVREE è inoltre usato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, per trattare l'obesità causata da determinate malattie genetiche che influenzano il modo in cui il cervello controlla la sensazione di fame.

Questo medicinale è usato per il trattamento delle seguenti malattie genetiche:

- deficit di POMC (pro-opiomelanocortina)
- deficit di PCSK1 (proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 1)
- deficit di LEPR (recettore della leptina)
- sindrome di Bardet-Biedl (BBS)

Alle persone con queste malattie mancano determinate sostanze naturali coinvolte nel controllo dell'appetito o queste sostanze non svolgono correttamente la propria funzione. Questo aumenta i livelli di fame e porta all'obesità. Il medicinale aiuta a ripristinare il controllo dell'appetito e riduce i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare IMCIVREE

Non usi IMCIVREE

- se è allergico a setmelanotide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Prima di iniziare e durante il trattamento con questo medicinale il medico deve controllare la sua pelle per eventuali macchie o zone scure. Durante l'uso di questo medicinale, è possibile che compaiano

sulla pelle alcune macchie o chiazze scure. Un controllo prima di iniziare il trattamento aiuterà a individuare qualsiasi nuova macchia che appare dopo aver usato questo medicinale.

Per i pazienti di sesso maschile è molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10) manifestare erezioni spontanee del pene quando si usa questo medicinale. Qualora la durata di un'erezione sia superiore a 4 ore, consultare urgentemente un medico. Le erezioni prolungate (priapismo), se non trattate, possono ridurre la capacità di avere erezioni in futuro.

Bambini

Non somministrare questo medicinale ai bambini di età inferiore ai 4 anni se soffrono di aHO.

Non somministrare questo medicinale ai bambini di età inferiore ai 2 anni se soffrono di deficit di POMC (pro-opiomelanocortina), PCSK1 (proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 1) o LEPR (recettore della leptina) oppure se soffrono di BBS (sindrome di Bardet-Biedl).

Non vi sono informazioni sull'uso nei bambini al di sotto di queste età.

Altri medicinali e IMCIVREE

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Non è raccomandato l'uso di questo medicinale durante la gravidanza o mentre si sta cercando di iniziare una gravidanza, in quanto non è stato studiato nelle donne in gravidanza. La perdita di peso durante la gravidanza può danneggiare il feto.

Si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale, se sta allattando con latte materno. Il medico discuterà con lei dei benefici e rischi dell'assunzione di questo medicinale in questo lasso di tempo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera lievemente la sua capacità di guidare o utilizzare macchinari a causa della sonnolenza.

IMCIVREE contiene alcol benzilico

Questo medicinale contiene 10 mg di alcol benzilico in ogni 1 mL pari a 1 mg per ogni mg della sua dose.

L'alcol benzilico è stato associato al rischio di effetti indesiderati severi nei bambini piccoli (di età inferiore a 3 anni). Esiste una maggiore possibilità che l'alcol benzilico possa accumularsi nel loro organismo (la cosiddetta "acidosi metabolica") portando alla "sindrome da respiro ansimante". I bambini di età pari a 2 anni devono essere monitorati dal medico per individuare eventuali segni di questo accumulo (inclusi battito cardiaco accelerato, respirazione accelerata o confusione).

L'alcool benzilico può provocare reazioni allergiche.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno o se soffre di una malattia epatica o renale. Ciò è dovuto al fatto che l'alcol benzilico può accumularsi nell'organismo e può causare effetti indesiderati (denominati "acidosi metabolica").

IMCIVREE contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare IMCIVREE

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Questo medicinale è somministrato mediante un'iniezione sottocutanea (iniezione sotto la pelle), una volta al giorno, al mattino. Questo medicinale è per un uso a lungo termine.

Il medico le indicherà la dose corretta da iniettare.

La dose giornaliera raccomandata basata su età, peso e settimana di trattamento è fornita nelle tabelle sottostanti. Vi sono diverse tabelle di dosaggio a seconda della malattia per cui assume questo medicinale. Si accerti di leggere la tabella corretta per la dose raccomandata nel suo caso.

Il suo medico la monitorerà regolarmente durante l'assunzione di questo medicinale per stabilire se la dose debba essere modificata. Dopo la dose iniziale, il medico indicherà se la dose deve essere aumentata al livello successivo in base all'efficacia del trattamento e a eventuali effetti indesiderati che potrebbe riscontrare. In alcune circostanze il medico potrebbe indicare di ridurre la dose. Se ha dubbi sul suo dosaggio attuale, si rivolga al suo medico.

Istruzioni dettagliate su come iniettare la dose di IMCIVREE sono fornite dopo le tabelle del dosaggio.

Obesità ipotalamica acquisita (aHO)

Le dosi raccomandate sono le seguenti:

Adulti e bambini di età pari o superiore a 6 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimana 1	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 2	1 mg	0,1 mL
Settimana 3	2 mg	0,2 mL
Settimana 4 e successive	3 mg	0,3 mL
Bambini di età compresa tra 4 e meno di 6 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
<i>Pazienti con peso inferiore a 20 kg</i>		
Settimana 1	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 2	1 mg	0,1 mL
Settimana 3 e successive	1,5 mg	0,15 mL
<i>Pazienti con peso compreso tra 20 e meno di 25 kg</i>		
Settimana 1	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 2	1 mg	0,1 mL
Settimana 3	1,5 mg	0,15 mL
Settimana 4 e successive	2 mg	0,2 mL
<i>Pazienti con peso compreso tra 25 e meno di 30 kg</i>		
Settimana 1	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 2	1 mg	0,1 mL
Settimana 3	1,5 mg	0,15 mL
Settimana 4	2 mg	0,2 mL
Settimana 5 e successive	2,5 mg	0,25 mL
<i>Pazienti con peso pari o superiore a 30 kg</i>		

Settimana 1	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 2	1 mg	0,1 mL
Settimana 3	2 mg	0,2 mL
Settimana 4 e successive	3 mg	0,3 mL

Deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), di proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 1 (PCSK1) e del recettore della leptina (LEPR)

Le dosi raccomandate sono le seguenti:

Adulti e bambini di età pari o superiore a 12 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	1 mg	0,1 mL
Settimana 3 e successive	2 mg	0,2 mL
Possibili dosi aggiuntive secondo le indicazioni del medico	2,5 mg	0,25 mL
	3 mg	0,3 mL
Bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	0,5 mg	0,05 mL
Settimane 3-4	1 mg	0,1 mL
Settimana 5 e successive	2 mg	0,2 mL
Possibile dose aggiuntiva secondo le indicazioni del medico	2,5 mg	0,25 mL
Bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
<i>Pazienti con peso inferiore a 20 kg</i>		
Settimana 1 e successive	0,5 mg	0,05 mL
<i>Pazienti con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg</i>		
Settimane 1-2	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 3 e successive	1 mg	0,1 mL
<i>Pazienti con peso compreso tra 30 e meno di 40 kg</i>		
Settimane 1-2	0,5 mg	0,05 mL
Settimane 3-4	1 mg	0,1 mL
Settimana 5 e successive	1,5 mg	0,15 mL
<i>Pazienti con peso pari o superiore a 40 kg</i>		
Settimane 1-2	0,5 mg	0,05 mL
Settimane 3-4	1 mg	0,1 mL
Settimane 5-6	1,5 mg	0,15 mL
Settimane 7-8	2 mg	0,2 mL
Settimana 9 e successive	2,5 mg	0,25 mL

Sindrome di Bardet-Biedl (BBS)

Le dosi raccomandate sono le seguenti:

Adulti e bambini di età pari o superiore a 16 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	2 mg	0,2 mL

Settimana 3 e successive	3 mg	0,3 mL
Bambini di età compresa tra 6 e meno di 16 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimana 1	1 mg	0,1 mL
Settimana 2	2 mg	0,2 mL
Settimana 3 e successive	3 mg	0,3 mL
Bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
<i>Pazienti con peso inferiore a 20 kg</i>		
Settimana 1 e successive	0,5 mg	0,05 mL
<i>Pazienti con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg</i>		
Settimane 1-2	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 3 e successive	1 mg	0,1 mL
<i>Pazienti con peso compreso tra 30 e meno di 40 kg</i>		
Settimane 1-2	0,5 mg	0,05 mL
Settimane 3-4	1 mg	0,1 mL
Settimana 5 e successive	1,5 mg	0,15 mL
<i>Pazienti con peso pari o superiore a 40 kg</i>		
Settimane 1-2	0,5 mg	0,05 mL
Settimane 3-4	1 mg	0,1 mL
Settimane 5-6	1,5 mg	0,15 mL
Settimane 7-8	2 mg	0,2 mL
Settimana 9 e successive	2,5 mg	0,25 mL

Pazienti con malattia renale

Nei pazienti con deficit di POMC, PCSK1 o LEPR oppure BBS e malattia renale lieve o moderata, non sono richieste modifiche alla dose raccomandata.

Nei pazienti con aHO e malattia renale lieve, non sono richieste modifiche alla dose raccomandata. Nei pazienti con aHO e malattia renale moderata devono essere seguite le dosi raccomandate per i pazienti con malattia renale severa.

Per i pazienti con malattia renale severa le dosi raccomandate sono le seguenti:

Adulti e bambini di età pari o superiore ai 12 anni (deficit di POMC, PCSK1 o LEPR oppure aHO) o di età pari o superiore ai 16 anni (BBS)		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 3 e successive	1 mg	0,1 mL
Possibili dosi aggiuntive secondo le indicazioni del medico	2 mg	0,2 mL
	2,5 mg	0,25 mL
	3 mg	0,3 mL
Bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (deficit di POMC, PCSK1 o LEPR oppure aHO) o di età compresa tra 6 e meno di 16 anni (BBS)		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	0,25 mg	0,025 mL
Settimane 3-4	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 5 e successive	1 mg	0,1 mL

Possibile dose aggiuntiva secondo le indicazioni del medico	2 mg	0,2 mL
Bambini di età inferiore ai 6 anni		
Settimana di trattamento	Dose giornaliera	Volume da iniettare
<i>Pazienti con peso inferiore a 20 kg</i>		
Settimana 1 e successive	0,25 mg	0,025 mL
<i>Pazienti con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg</i>		
Settimane 1-2	0,25 mg	0,025 mL
Settimana 3 e successive	0,5 mg	0,05 mL
<i>Pazienti con peso compreso tra 30 e meno di 40 kg</i>		
Settimane 1-2	0,25 mg	0,025 mL
Settimane 3-4	0,5 mg	0,05 mL
Settimana 5 e successive	1 mg	0,1 mL
<i>Pazienti con peso pari o superiore a 40 kg</i>		
Settimane 1-2	0,25 mg	0,025 mL
Settimane 3-4	0,5 mg	0,05 mL
Settimane 5-6	1 mg	0,1 mL
Settimana 7 e successive	1,5 mg	0,15 mL

Come somministrare IMCIVREE

Questo medicinale è iniettato sotto la pelle, nell'area attorno all'ombelico. Il medico, il farmacista o l'infermiere le mostrerà come fare. Una volta che si sentirà a suo agio nel praticare l'iniezione da solo o sul suo bambino, potrà farlo a casa.

Questo medicinale deve essere somministrato all'inizio della giornata. Questo medicinale può essere somministrato indipendentemente dai suoi pasti.

Prima di somministrare questo medicinale, legga attentamente le seguenti istruzioni.

Fase 1. Preparazione dell'iniezione

- Prendere gli elementi necessari e collocarli su una superficie piana e pulita.

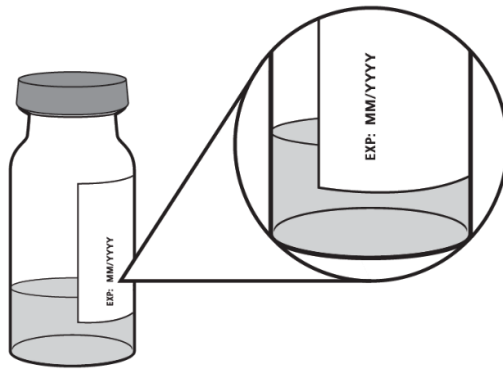
Saranno necessari i seguenti elementi forniti separatamente:



- Lavare le mani con sapone e acqua calda.
- Aprire i 2 tamponi imbevuti di alcol e la compressa di garza.

Fase 2. Controllo del flaconcino

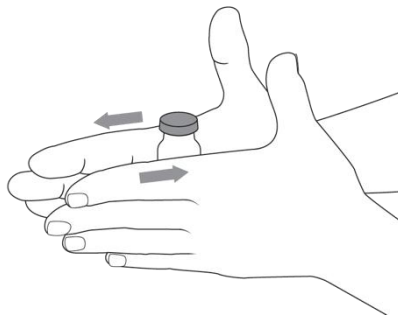
- Verificare la data di scadenza sull'etichetta del flaconcino, indicata dopo "EXP": MM/AAAA.



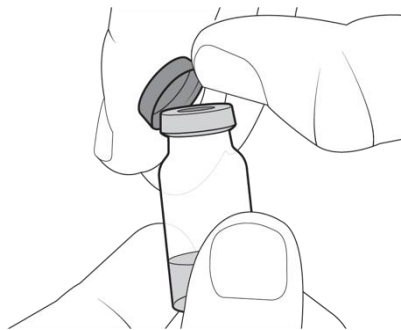
- Il liquido deve presentarsi chiaro o leggermente giallo.
- Non usare il medicinale se:
 - la data di scadenza è stata superata
 - il liquido è torbido
 - sono visibili particelle in sospensione nel flaconcino
 - la capsula di plastica di un flaconcino nuovo è rotta o mancante
 - il flaconcino è stato conservato a una temperatura superiore a 30 °C.

Fase 3. Preparazione del flaconcino

- Prima dell'uso, lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente. Togliere il flaconcino dal frigorifero 15 minuti prima della somministrazione o farlo ruotare delicatamente tra i palmi delle mani per 60 secondi.
- Non utilizzare acqua calda, microonde o altre apparecchiature per scaldare il flaconcino.
- Non agitare il flaconcino.

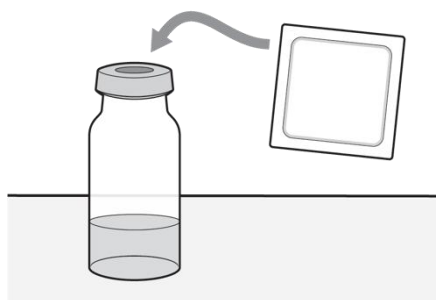


- Se si utilizza un flaconcino nuovo, rimuovere la capsula di plastica e gettarla nei rifiuti domestici.



- Pulire la parte superiore del tappo grigio del flaconcino con un tampone imbevuto di alcol. Buttare via il tampone imbevuto di alcol usato nei rifiuti domestici.

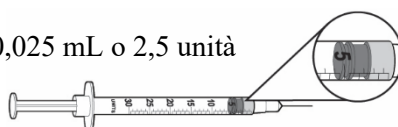
- Non togliere il tappo del flaconcino.



Fase 4. Preparazione della siringa

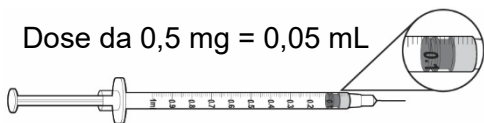
- Per dosi da 0,25 mg (0,025 mL o 2,5 unità), utilizzare una siringa da 0,3 mL con incrementi di 0,5 (mezza) unità e con un ago di calibro 29-31 di lunghezza compresa tra 6 e 13 mm, adatto all'iniezione sotto la pelle.

Dose da 0,25 mg = 0,025 mL o 2,5 unità

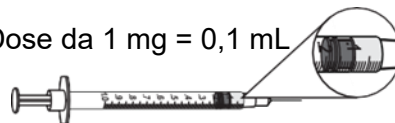


- Per dosi comprese tra 0,5 e 3 mg (tra 0,05 mL e 0,3 mL), utilizzare una siringa da 1 mL con incrementi della dose di 0,01 mL e un ago di calibro 28-29 di lunghezza compresa tra 6 e 13 mm, adatto all'iniezione sotto la pelle.

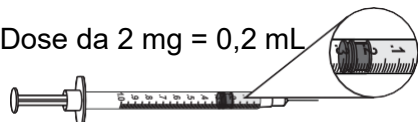
Dose da 0,5 mg = 0,05 mL



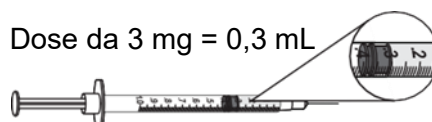
Dose da 1 mg = 0,1 mL



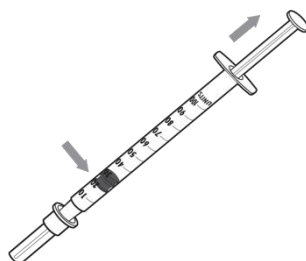
Dose da 2 mg = 0,2 mL



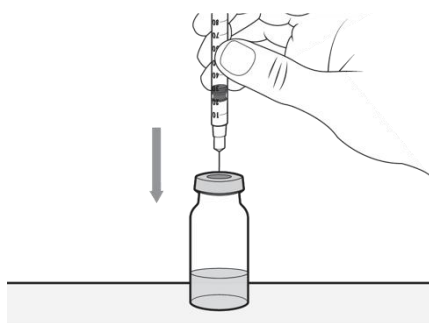
Dose da 3 mg = 0,3 mL



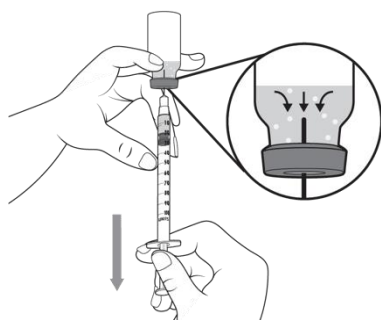
- Tenere il cappuccio protettivo dell'ago e tirare indietro lo stantuffo per riempire la siringa con aria pari alla quantità di medicinale da utilizzare.



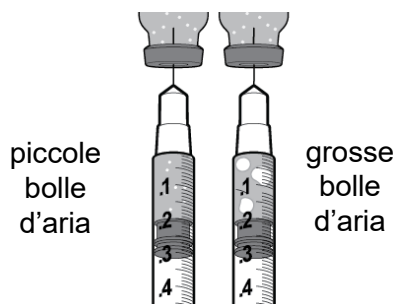
- Togliere il cappuccio dell'ago dalla siringa. Estrarre il tappo rapidamente e lontano da se stessi.
- Collocare il flaconcino in posizione verticale su una superficie piana. Tenere la siringa e posicionarla direttamente sopra il flaconcino. Inserire l'ago nel centro del tappo grigio del flaconcino dritto in fondo.



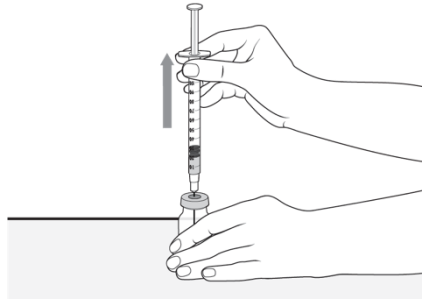
- Spingere lo stantuffo verso il basso per iniettare l'aria dalla siringa nel flaconcino.
- Senza togliere l'ago, capovolgere delicatamente il flaconcino.
- Assicurarsi che la punta dell'ago sia completamente immersa nel liquido medicinale e non nell'aria sopra il liquido.



- Tirare lentamente indietro lo stantuffo per riempire la siringa con la quantità di medicinale necessaria per la dose. Per misurare la dose, assicurarsi di leggere le unità partendo dall'estremità più vicina al tappo di gomma nera.
- Tenere l'ago nel flaconcino e controllare l'eventuale presenza di grosse bolle d'aria nella siringa.



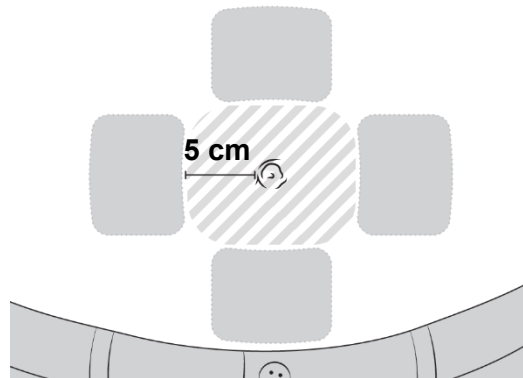
- Se sono visibili bolle d'aria, queste dovranno essere rimosse dalla siringa. Per rimuoverle:
 - picchiettare delicatamente il lato della siringa con il dito per spostare la bolla d'aria verso la parte superiore della siringa;
 - svuotare la siringa nel flaconcino;
 - seguire i passi precedenti per riempire di nuovo la siringa; tirare lo stantuffo più lentamente questa volta e assicurarsi che la punta dell'ago sia sempre completamente immersa nel liquido del flaconcino per ridurre la probabile formazione di bolle d'aria.
- Una volta che non ci sono grosse bolle d'aria nella siringa, collocare il flaconcino in posizione verticale su una superficie dura.
- Tenere il flaconcino con una mano e il corpo della siringa tra i polpastrelli dell'altra mano. Tirare l'ago verso l'alto e fuori dal flaconcino.



- Collocare la siringa sulla superficie dura, assicurarsi che l'ago non tocchi la superficie. Non rimettere il cappuccio sull'ago.

Fase 5. Preparazione del sito di iniezione

- Scegliere la zona dell'area attorno all'ombelico per l'iniezione.
 - Cambiare il sito di iniezione ogni giorno.
 - Assicurarsi che il sito di iniezione sia ad almeno 5 cm dall'ombelico.
 - Non praticare l'iniezione in una zona arrossata, gonfia o irritata.



- Pulire il sito di iniezione prescelto con il secondo tampone imbevuto di alcol con un movimento circolare.
- Lasciare asciugare la pelle per circa 10 secondi.
- Non toccare, ventilare o soffiare sulla zona pulita.

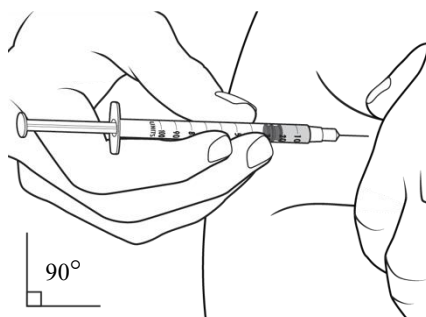
Fase 6. Somministrazione di IMCIVREE

- Posizionare la siringa tra il pollice e l'indice della mano con cui si scrive.
- Con l'altra mano, schiacciare delicatamente circa 5 cm di pelle tra il pollice e l'indice. Assicurarsi di tenere la piega della pelle fino a quando l'iniezione sarà terminata.

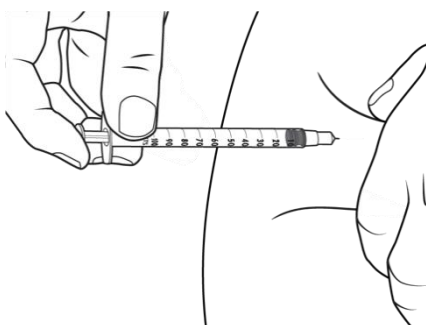


- Tenere il centro della siringa con un angolo di 90° rispetto alla pelle e spingere l'ago diritto nel sito di iniezione, assicurandosi che entri fino in fondo.

- Non tenere o spingere lo stantuffo mentre si inserisce l'ago.



- Tenendo il corpo della siringa tra il pollice e il dito medio, usare il dito indice per spingere lentamente lo stantuffo per somministrare il medicinale.



- Contare fino a 5 dopo aver iniettato questo medicinale per assicurarsi che tutto il medicinale sia stato estratto dalla siringa.
- Rilasciare la pelle schiacciata e tirare fuori l'ago.
- Usare una compressa di garza per esercitare delicatamente una pressione sul sito di iniezione, poi buttare la compressa nei rifiuti domestici.
- Mettere la siringa usata nel contenitore per rifiuti taglienti. Non gettarla nei rifiuti domestici.
- Se è avanzato del medicinale nel flaconcino, rimettere il flaconcino nella scatola di cartone e conservarla in frigorifero o in un luogo sicuro a una temperatura inferiore a 30 °C fino al momento della dose successiva.

Se usa più IMCIVREE di quanto deve

Se lei o il suo bambino usa più di questo medicinale di quanto deve, contatti il medico.

Se dimentica di usare IMCIVREE

Se dimentica di somministrare il medicinale, salti la dose e pratichi l'iniezione della dose successiva alla solita ora. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con IMCIVREE

Questo medicinale è indicato per l'uso a lungo termine. Se interrompe il trattamento con questo medicinale, è possibile che ricompaia la fame e che smetta di perdere peso. È necessario assicurarsi di seguire il regime posologico come indicato dal medico o dal farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- neo sulla pelle
- cefalea
- nausea
- vomito
- zone o macchie scure sulla pelle
- erezioni spontanee del pene
- aumento delle erezioni del pene
- dolore, lividi o infiammazione (arrossamento e/o gonfiore) nel sito di iniezione
- stanchezza

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- eccesso di eosinofili, un tipo di globuli bianchi
- depressione
- difficoltà a dormire
- disturbo dell'eccitazione sessuale
- aumento del desiderio sessuale
- capogiro
- diarrea
- mal di pancia
- bocca secca
- indigestione
- sensazione di costipazione
- bruciore di stomaco
- flatulenza
- aumento dei livelli degli enzimi epatici agli esami del sangue
- pelle secca, rossa o pruriginosa
- eruzione cutanea
- lesioni sulla pelle
- perdita di capelli
- dolori articolari
- mal di schiena
- dolore muscolare
- fastidio genitale femminile
- debolezza
- dolore

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- neo irregolare sulla pelle
- disturbi dell'appetito
- sensazione di sete
- disturbo del sonno
- incubi
- desiderio sessuale diminuito
- sonnolenza
- mal di testa (emicrania)
- perdita o alterazione del senso dell'olfatto
- patologie del gusto
- alterazione del colore della parte bianca degli occhi
- vertigine
- vampata di calore
- sbadigli
- naso che cola
- tosse
- gonfiore allo stomaco
- fastidio alla pancia
- aumento della salivazione
- arrossamento della pelle

- linee o smagliature sulla pelle
- sudorazione aumentata
- distribuzione anomala del tessuto adiposo
- esantema pruriginoso
- desquamazione della pelle
- cambiamento del colore dei capelli
- alterazione del colore delle unghie
- chiazze cutanee più scure e spesse del solito
- dolore ai muscoli o alle ossa
- crampi muscolari
- dolore alle gambe o alle braccia
- aumento dei livelli degli enzimi muscolari agli esami del sangue
- incapacità di raggiungere o mantenere l'eccitazione sessuale nella donna
- dolore, fastidio o sensibilità genitale
- patologia genitale femminile
- dolori mestruali
- sensibilità al caldo o al freddo (sensazione di freddo o caldo)
- brividi

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare IMCIVREE

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale deve essere conservato in frigorifero a 2 °C – 8 °C fino alla data di scadenza riportata sulla scatola e sul flaconcino. In alternativa, questo medicinale può essere conservato a temperatura ambiente, non più calda di 30 °C, per un massimo di 30 giorni o fino alla data di scadenza, se precedente. Conservare tutti i flaconcini (anche quelli aperti) nella scatola originale per proteggerli dalla luce. Dopo il primo utilizzo di un flaconcino, gettarlo via dopo 28 giorni.

Non congelare questo medicinale.

Se questo medicinale è esposto a temperature superiori a 30 °C, non utilizzare e gettare in conformità alle linee guida locali. Non usi questo medicinale se nota particelle in sospensione o torbidità.

Utilizzare sempre una siringa nuova a ogni somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene IMCIVREE

- Il principio attivo è setmelanotide. Ogni flaconcino multidose contiene 10 mg di setmelanotide in 1 mL di soluzione.

Gli altri componenti sono:

- alcol benzilico (vedere paragrafo 2 “IMCIVREE contiene alcol benzilico”)
- n-(carbonil-metossipolietilenglicole-2000)-1,2-distearoil-glicero-3-fosfoetanolamina sale sodico (mPEG-2000-DSPE)
- carmellosio sodico (vedere paragrafo 2 “IMCIVREE contiene sodio”)
- mannitolo
- fenolo
- disodio edetato (vedere paragrafo 2 “IMCIVREE contiene sodio”)
- acqua per preparazioni iniettabili
- acido cloridrico (per l’aggiustamento del pH)
- sodio idrossido (per l’aggiustamento del pH).

Descrizione dell’aspetto di IMCIVREE e contenuto della confezione

IMCIVREE è una soluzione limpida, da incolore a leggermente colorata.

Questo medicinale si presenta in flaconcini di vetro trasparente con un tappo e una capsula, contenenti 1 mL di soluzione iniettabile.

IMCIVREE è disponibile in confezioni contenenti 1 o 10 flaconcini multidose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29

1043NX Amsterdam

Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.