

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Setmelanotid in 1 ml Injektionslösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 ml Lösung enthält 10 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht gefärbte Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit erworbener hypothalamischer Adipositas (eHA) aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Hypothalamus.

IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS).

IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit IMCIVREE sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung seltener Formen von Adipositas genetischen oder hypothalamischen Ursprungs verordnet und überwacht werden.

Dosierung

Erworbene hypothalamische Adipositas
Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren

Die Dosistitration in Tabelle 1 ist zu befolgen. Die Dosis kann je nach individueller Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) und klinischem Ansprechen sowohl erhöht als auch verringert werden. Bei Bedarf kann die Dosis auf 0,25 mg reduziert werden.

Siehe Tabelle 1

Kinder von 4 bis unter 6 Jahren

Die Dosistitration in Tabelle 2 ist in Abhängigkeit vom Körpergewicht des jeweiligen Patienten zu befolgen. Die Dosis kann je nach individueller Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) und klinischem Ansprechen sowohl erhöht als auch verringert werden. Bei Bedarf kann die Dosis auf 0,25 mg reduziert werden.

Siehe Tabelle 2

Tabelle 1 Dosistitration bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Woche 1	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 3 (wenn die Dosis von 1 mg gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg gut vertragen wird)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Tabelle 2 Dosistitration bei Kindern von 4 bis unter 6 Jahren

Körpergewicht/Behandlungswoche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
< 20 kg		
Woche 1	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
20 – < 25 kg		
Woche 1	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
Ab Woche 4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1,5 mg gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
25 – < 30 kg		
Woche 1	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
Woche 4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1,5 mg gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 5 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg gut vertragen wird)	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
≥ 30 kg		
Woche 1	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg gut vertragen wird)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ist die Anfangsdosis 1 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn Setmelanotid gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.4), kann die Dosis nach 2 Wochen auf 2 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 3). Wenn die Dosiserhöhung nicht vertragen wird, kann weiterhin die Dosis von 1 mg einmal täglich angewendet werden.

Wenn bei erwachsenen Patienten eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht ist, kann die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 3).

Wenn bei Patienten von 12 bis unter 18 Jahren mit der Dosis von 2 mg einmal täglich das Gewicht über dem 90. Perzentil bleibt und eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht wird, kann die Dosis auf 2,5 mg erhöht werden, mit einer Höchstdosis von 3 mg einmal täglich (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Kinder von 6 bis unter 12 Jahren

Für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren ist die Anfangsdosis 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Dosis gut vertragen wird, kann die Dosis nach 2 Wochen auf 1 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosiserhöhung nicht vertragen wird, kann bei Kindern und Jugendlichen weiterhin die Dosis von 0,5 mg einmal täglich angewendet werden. Wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann nach 2 Wochen die Dosis auf 2 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn mit der Dosis von 2 mg einmal täglich das Gewicht über dem 90. Perzentil bleibt und eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht wird, kann die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4

Kinder von 2 bis unter 6 Jahren

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren sollte die Dosistitration in Tabelle 5 befolgt werden.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren ist die Anfangsdosis 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, sollte die Dosis auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduziert werden. Wenn die einmal tägliche Dosis von 0,25 mg vertragen wird, sollte die Dosistitration fortgesetzt werden.

Siehe Tabelle 5

Die mit Setmelanotid verbundene Gewichtsabnahme und Kontrolle des Hungergefühls können so lange aufrechterhalten werden, wie die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt wird. Wenn die Behandlung abgesetzt oder das Dosierungsschema nicht eingehalten wird, kehren die durch den POMC- und LEPR-Mangel bedingten Symptome Adipositas und/oder Hungergefühl zurück.

Tabelle 3 Dosistitration bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 3	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Tabelle 4 Dosistitration bei Kindern von 6 bis unter 12 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Wochen 3–4	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 5	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich

Tabelle 5 Dosistitration bei Kindern von 2 bis unter 6 Jahren

Körpergewicht/Behandlungswoche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
< 20 kg		
Ab Woche 1	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
20 bis < 30 kg		
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
30 bis < 40 kg		
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 3–4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 5 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
≥ 40 kg		
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 3–4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 5–6 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
Woche 7–8 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 9 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich

Bardet-Biedl-Syndrom

Erwachsene und Kinder ab 16 Jahren

Bei Erwachsenen und Kindern ab 16 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 6 zu folgen.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 3

Wenn die Anfangsdosis von 2 mg nicht vertragen wird, sollte die Dosis auf 1 mg (0,1 ml) einmal täglich reduziert werden. Die Dosistitration sollte fortgesetzt werden, wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, sollte die Dosis auf die vorherige Dosisstufe reduziert werden. Die Dosistitration sollte fortgesetzt werden, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Kinder ab 6 bis unter 16 Jahren

Bei pädiatrischen Patienten ab 6 bis unter 16 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 7 zu folgen.

Siehe Tabelle 7

Wenn die Anfangsdosis von 1 mg nicht vertragen wird, sollte die Dosis auf 0,5 mg (0,05 ml) einmal täglich reduziert werden. Wenn die Dosis von 0,5 mg einmal täglich vertragen wird, sollte die Dosis auf 1 mg einmal täglich erhöht und die Dosistitration fortgesetzt werden.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, sollte die Dosis auf die vorherige Dosisstufe reduziert werden. Die Dosistitration sollte fortgesetzt werden, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Kinder von 2 bis unter 6 Jahren

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren sollte die Dosistitration in Tabelle 8 befolgt werden.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren ist die Anfangsdosis 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, sollte die Dosis auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduziert werden. Wenn die einmal tägliche Dosis von 0,25 mg vertragen wird, sollte die Dosistitration fortgesetzt werden.

Siehe Tabelle 8

Die mit Setmelanotid verbundene Gewichtsabnahme und Kontrolle des Hungergefühls können so lange aufrechterhalten werden, wie die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt wird. Wenn die Behandlung abgesetzt oder das Dosierungsschema nicht eingehalten wird, kehren die Symptome der Adipositas und/oder des Hungergefühls bei BBS zurück.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, ist das Behandlungsschema mit einmal täglicher Anwendung mit der nächsten geplanten Anwendung in der verordneten Dosis wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel oder BBS und leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit eHA und leichter Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit eHA und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) ist der Dosistitration für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu folgen.

Tabelle 6 Dosistitration bei Erwachsenen und Kindern ab 16 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Tabelle 7 Dosistitration bei Kindern von 6 bis unter 16 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Woche 1	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Tabelle 8 Dosistitration bei Kindern von 2 bis unter 6 Jahren

Körpergewicht/Behandlungswoche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
< 20 kg		
Ab Woche 1	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
20 bis < 30 kg		
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
30 bis < 40 kg		
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 3–4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 5 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
≥ 40 kg		
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 3–4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 5–6 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
Woche 7–8 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 9 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren (POMC-Mangel, einschließlich PCSK1-Mangel, LEPR-Mangel oder eHA) oder ab 16 Jahren (BBS) mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Es ist der Dosistitration in Tabelle 9 zu folgen. Die Dosis kann je nach individueller Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) und klinischem Ansprechen sowohl erhöht als auch verringert werden. Bei Bedarf kann die Dosis auf 0,25 mg reduziert werden.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 4

Kinder von 6 bis unter 12 Jahren (POMC-Mangel, einschließlich PCSK1-Mangel, LEPR-Mangel oder eHA) oder von 6 bis unter 16 Jahren (BBS) mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Es ist der Dosistitration in Tabelle 10 zu folgen. Die Dosis kann je nach individueller Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) und klinischem Ansprechen sowohl erhöht als auch verringert werden. Wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 4

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

Kinder unter 6 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Setmelanotid wurde bei Patienten unter 6 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Dosis kann je nach individueller Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) und klinischem Ansprechen sowohl erhöht als auch verringert werden (Tabelle 11), und die Patienten sind engmaschig zu überwachen. Wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Siehe Tabelle 11

Die Anwendung von Setmelanotid wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht. Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Setmelanotid wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Setmelanotid sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche (im Alter von unter 2 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Auch wenn keine offensichtlichen altersbedingten Unterschiede beobachtet wurden, reichen die von älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren gewonnenen Daten nicht aus, um festzustellen, ob ihr Ansprechen sich von dem jüngerer Patienten unterscheidet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei der Behandlung älterer Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Setmelanotid ist einmal täglich zu Tagesbeginn (für eine maximale Reduzierung des Hungergefühls während des Wachzeitraums) ohne Berücksichtigung der Essenszeiten zu injizieren.

Setmelanotid ist subkutan in das Abdomen zu injizieren, wobei die abdominale Injektionsstelle täglich zu wechseln ist.

Vor Einleitung der Therapie sind Patienten von dem medizinischen Fachpersonal in der richtigen Injektionstechnik zu unterweisen, um das Risiko für Anwendungsfehler wie Nadelstichverletzungen und unvollständige Dosisgabe zu reduzieren. Vollständige Anweisungen zur Anwendung mit Illustrationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

Für die Anwendung von Setmelanotid sollten die in Tabelle 12 dargestellten Spritzenvolumina und Nadelstärken verwendet werden.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 5

Anweisungen zur Handhabung von IMCIVREE, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 9 Dosistitration bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren (POMC-Mangel, einschließlich PCSK1-Mangel, LEPR-Mangel oder eHA) oder ab 16 Jahren (BBS) mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Tabelle 10 Dosistitration bei Kindern von 6 bis unter 12 Jahren (POMC-Mangel, einschließlich PCSK1-Mangel, LEPR-Mangel oder eHA) oder von 6 bis unter 16 Jahren (BBS) mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Wochen 3–4 (wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 5 (wenn 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich

Tabelle 11 Dosistitration bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Körpergewicht/Behandlungswoche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
< 20 kg		
Ab Woche 1	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
20 bis < 30 kg		
Woche 1–2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,25 mg gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
30 bis < 40 kg		
Woche 1–2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Woche 3–4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,25 mg einmal täglich gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 5 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
≥ 40 kg		
Woche 1–2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Woche 3–4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,25 mg einmal täglich gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 5–6 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 7 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich

Tabelle 12 Zur Anwendung verwendete Spritze und Nadelstärke nach Setmelanotid-Dosis

Setmelanotid-Dosis	Spritze	Nadelgröße (Gauge) und -länge
Für Dosen von: 0,25 mg (0,025 ml oder 2,5 Einheiten) einmal täglich	0,3-ml-Spritze, mit Skalierung von 0,5 (halben) Einheiten	29 bis 31 Gauge 6- bis 13-mm-Nadel
Für Dosen von: 0,5 mg bis 3 mg (0,05 ml bis 0,3 ml) einmal täglich	1-ml-Spritze mit 0,01-ml- Skalierung für Dosierung	28 bis 29 Gauge 6- bis 13-mm-Nadel

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrolle der Haut

Setmelanotid kann aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung zu einer generalisierten erhöhten Hautpigmentierung und Verdunkelung bereits vorhandener Nävi führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Vor und jährlich während der Behandlung mit Setmelanotid sollten den gesamten Körper umfassende Hautuntersuchungen erfolgen, um bereits vorhandene und neue Pigmentläsionen der Haut zu überwachen.

Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck
Herzfrequenz und Blutdruck sollten bei mit Setmelanotid behandelten Patienten im Rahmen der standardmäßigen klinischen Praxis bei jedem Arzttermin (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden.

Verlängerte Peniserektion

In klinischen Studien zu Setmelanotid wurden spontane Peniserektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, deren Peniserektion länger als 4 Stunden andauert, sind anzuweisen, sich für eine eventuelle Behandlung eines Priapismus in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

Depression

In klinischen Studien wurden bei mit Setmelanotid behandelten Patienten Depressionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Depressionen sind während der Behandlung bei jedem Arzttermin zu überwachen. Wenn bei Patienten Suizidgedanken oder suizidale Verhaltensweisen auftreten, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Patienten mit eHA und zentralem Diabetes insipidus

Bei Patienten mit eHA können Begleiterkrankungen wie ein zentraler Diabetes insipidus (DI)/Arginin-Vasopressin-Mangel (AVP-Mangel) vorliegen, was die Flüssigkeitsregulierung beeinträchtigt und das Risiko einer Hypernatriämie und eines Volumenmangels erhöht. Bei Patienten mit eHA und gleichzeitig vorliegendem DI/AVP-Mangel sollten Serum-Natriumspiegel, Flüssigkeitshaushalt und Hydratationsstatus engmaschig überwacht werden, insbesondere im Hinblick auf Veränderungen des Körpergewichts oder der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, die infolge der Therapie auftreten können. In

Phasen verminderter oraler Nahrungsaufnahme, interkurrenter Erkrankungen oder verstärkter Kalorienrestriktion sind die Patienten häufiger zu überwachen. Die Dosen von Begleittherapien sind gegebenenfalls anzupassen.

Patienten mit eHA und Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten mit eHA kann eine zugrunde liegende Funktionsstörung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse vorliegen, beispielsweise eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz aufgrund einer gestörten Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons.

Bei Patienten mit Hypothalamus- oder Hypophysenerkrankung in der Vorgeschichte sollte vor Beginn der Behandlung mit Setmelanotid die Nebennierenfunktion überprüft werden. Patienten mit bekannter Nebenniereninsuffizienz sollten vor Beginn der Behandlung mit Setmelanotid ausreichend mit Glukokortikoiden eingestellt worden sein. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen einer unzureichenden Nebennierenfunktion wie Fatigue, Hypotonie, Hypoglykämie, Übelkeit und Elektrolytstörungen zu überwachen.

Bei Patienten unter Behandlung mit Setmelanotid sollten Begleitmedikamente, deren Wirkung durch Veränderungen des Körpergewichts, der Stoffwechselrate, des Cortisolspiegels oder des Ernährungszustands beeinflusst werden kann, überwacht werden. Die Dosen dieser Medikamente sind gegebenenfalls entsprechend der klinischen Indikation anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Behandlung regelmäßig bewerten. Bei im Wachstum befindlichen Kindern sind die Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung zu bewerten. Der verordnende Arzt sollte das Wachstum (Körpergröße und -gewicht) anhand alters- und geschlechtsspezifischer Wachstumskurven überwachen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Bei Kleinkindern (im Alter von unter 3 Jahren) besteht ein erhöhtes Risiko aufgrund der Anreicherung von Benzylalkohol. Patienten im Alter von 2 Jahren sollten während der Behandlung auf Anzeichen einer metabolischen Azidose (Tachykardie, schnelle Atmung, Verwirrtheit) überwacht werden.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind bezüglich des potenziellen Risikos zu beraten, das von dem sonstigen Bestandteil Benzylalkohol ausgeht, der mit der Zeit akkumulieren und eine metabolische Azidose auslösen könnte.

Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber oder Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden, aufgrund des potenziellen Risikos, das von dem sonstigen Bestandteil Benzylalkohol ausgeht, der mit der Zeit akkumulieren und eine metabolische Azidose auslösen könnte (siehe Abschnitt 4.2).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Setmelanotid ein geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Cytochrom-P450(CYP)-Transportern und Plasmaproteinbindung aufweist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Setmelanotid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Die Verabreichung von Setmelanotid an trächtige Kaninchen führte jedoch zu einer verminderten Nahrungsaufnahme durch das Muttertier, was wiederum embryofetale Wirkungen nach sich zog (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Behandlung mit IMCIVREE nicht während der Schwangerschaft oder während des Versuchs, schwanger zu werden, begonnen werden, da eine Gewichtsabnahme während der Schwangerschaft den Fötus schädigen könnte.

Wenn eine Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird, ein stabiles Gewicht erreicht hat und schwanger wird, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit Setmelanotid aufrechtzuerhalten, da die nicht-klinischen Daten keine Hinweise auf eine Teratogenität ergaben. Wenn eine Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird und aktuell noch an Gewicht verliert, schwanger wird, ist Setmelanotid entweder abzusetzen oder die Dosis zu reduzieren und gleichzeitig eine Überwachung bezüglich der während der Schwangerschaft empfohlenen Gewichtszunahme durchzuführen. Der behandelnde Arzt sollte bei einer Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird, das Gewicht während der Schwangerschaft sorgfältig überwachen.

Schwangere Patientinnen sollten auf das potenzielle Risiko durch den sonstigen Be-

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

standteil Benzylalkohol hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Setmelanotid in die Muttermilch übergeht. In einer nichtklinischen Studie wurde gezeigt, dass Setmelanotid in die Milch säugender Ratten übergeht. Im Plasma gesäugter Jungtiere wurden keine quantifizierbaren Setmelanotid-Konzentrationen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für neugeborene Kinder / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IMCIVREE verzichtet werden soll / die Behandlung mit IMCIVREE zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen.

Stillende Patientinnen sollten auf das potenzielle Risiko durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Setmelanotid auf die Fertilität liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien ließen nicht auf schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität schließen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IMCIVREE hat keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund von Somnolenz.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hyperpigmentierungsstörungen (66 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (45 %), Übelkeit (36 %) und Kopfschmerzen (19 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und der Überwachung nach Marktzulassung berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der Konvention der Häufigkeiten aufgeführt, die wie folgt definiert ist: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Siehe Tabelle 13

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 45 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle (26 %), Jucken an der Injektionsstelle (20 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (15 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (15 %). Diese Reaktionen waren in der Regel mild, von kurzer Dauer und schritten nicht fort oder führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen folgende die Injektionsstelle betreffende Ereignisse:

Tabelle 13 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Melanozytischer Nävus	-	Dysplastischer Nävus
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	Eosinophilie	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	-	Appetitstörung, Durst
Psychiatrische Erkrankungen	-	Depression Schlaflosigkeit, Störung der sexuellen Erregung, Libido gesteigert	Schlafstörung, Alpträume, Libido vermindert
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Somnolenz, Migräne, Parosmie, Dysgeusie
Augenerkrankungen	-	-	Skleraverfärbung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	Vertigo
Gefäßerkrankungen	-	-	Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	Gähnen, Rhinorrhoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung Flatulenz	Bauch aufgetrieben, abdominale Beschwerden, Hypersalivation
Leber- und Gallenerkrankungen	-	Alaninaminotransferase erhöht,	Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzym erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperpigmentierungserkrankungen ^a	Pruritus, Ausschlag, trockene Haut, Hautläsion, Alopezie	Erythem, Hautstriae, Hyperhidrose, Lipodystrophie erworben, Urtikaria, Exfoliation der Haut, Änderungen der Haarfarbe, Nagelverfärbung, Acanthosis nigricans
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	-	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskelspasmen, Schmerz in einer Extremität, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	spontane Peniserektion ^b , Erektion erhöht ^b	vulvovaginale Beschwerden ^c	Störung der weiblichen sexuellen Erregung ^c , Schmerzen im Genitalbereich, Beschwerden im Genitalbereich, Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane ^c , genitale Hyperästhesie, Dysmenorrhoe ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a , Ermüdung	Asthenie, Schmerz	Temperaturintoleranz, Schüttelfrost

^a Gruppierter Begriff (die vollständige Liste der enthaltenen Begriffe finden Sie unter „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

^b Nenner nur für Männer.

^c Nenner nur für Frauen.

Erythem, Pruritus, Ödem, Schmerzen, Verhärtung, blaue Flecken, Schwellung, Blutung, Überempfindlichkeit, Hämatom, Knötchen, Verfärbung, Reizung, Wärme, Hypertrophie, Raumforderung und Urtikaria.

Hyperpigmentierungserkrankungen

Eine Verdunkelung der Haut wurde bei 66 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten beobachtet. Dies trat im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Behandlungsbeginn auf, setzte sich für die Dauer der Behandlung fort und klang nach Absetzen der Behandlung ab. Diese Verdunkelung der Haut ist auf den Wirkmechanismus zurückzuführen und ist die Folge einer Stimulation des Melanocortin-1(MC1)-Rezeptors. Hyperpigmentierungserkrankungen umfassen Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung, Ephelides, Lentigo, Macula, Melanodermie, Pigmentierungsstörungen, Lentigo solaris, Café-au-lait Flecken, Nagelpigmentation, Pigmentation der Lippe, Zungenpigmentierung, Hyperpigmentierung des Zahnfleisches, Zahnfleischverfärbung und orale Pigmentierung.

Gastrointestinale Störungen

Übelkeit und Erbrechen wurden bei 36 % bzw. 17 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten berichtet. Übelkeit und Erbrechen traten im Allgemeinen zu Behandlungsbeginn (innerhalb des ersten Monats) auf, waren leicht und führten nicht zum Absetzen der Behandlung. Diese Wirkungen waren vorübergehend und hatten keine Auswirkungen auf die Therapietreue im Hinblick auf die empfohlenen täglichen Injektionen.

Peniserektionen

Spontane Peniserektion und Erektion erhöht wurden bei 14 % bzw. 13 % der mit Setmelanotid behandelten männlichen Patienten berichtet; keiner dieser Patienten meldete eine verlängerte Erektionsdauer (länger als 4 Stunden), die eine dringende medizinische Untersuchung erforderlich gemacht hätte (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung kann

auf die Nervenstimulation des Melanocortin-4(MC4)-Rezeptors zurückzuführen sein.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 291 pädiatrische Patienten (n = 15 im Alter von 2 bis unter 6 Jahren; n = 98 im Alter von 6 bis unter 12 Jahren; n = 178 im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) waren gegenüber Setmelanotid exponiert. Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren in den erwachsenen und pädiatrischen Populationen ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Setmelanotid-Überdosierung können unter anderem Übelkeit und Peniserektion sein. Im Falle einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Im Falle einer Überdosierung sind Blutdruck und Herzfrequenz über einen Zeitraum von 48 Stunden oder so lange wie klinisch relevant regelmäßig zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiadiposita, excl. Diätetika, zentral wirkende Antiadiposita, ATC-Code: A08AA12

Wirkmechanismus

Setmelanotid ist ein selektiver MC4-Rezeptor-Agonist. MC4-Rezeptoren im Gehirn sind an der Regulierung von Hunger- und Sättigungsgefühl sowie Energieumsatz beteiligt. Es wird davon ausgegangen, dass Setmelanotid bei Erkrankungen des MC4-Rezeptor-Signalwegs, die mit einer unzureichenden Aktivierung des MC4-Rezeptors zusammenhängen, die Aktivität des MC4-Rezeptor-Signalwegs wiederherstellt, um das Hungergefühl zu reduzieren und durch eine reduzierte Kalorienzufuhr und einen erhöhten Energieumsatz eine Gewichtsabnahme herbeizuführen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hauptpigmentierung

Setmelanotid ist ein selektiver MC4-Rezeptor-Agonist mit geringerer Aktivität am MC1-Rezeptor. Der MC1-Rezeptor wird auf Melanozyten exprimiert, und die Aktivierung dieses Rezeptors führt unabhängig von ultraviolettem Licht zur Akkumulation von Melanin und einer erhöhten Hauptpigmentierung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Immunogenität

Gelegentlich wurden Anti-Drug-Antikörper (ADA) nachgewiesen. Darüber hinaus wurden häufig Antikörper gegen alpha-Melanozytenstimulierendes Hormon (alpha-MSH) nachgewiesen. Bei Patienten mit BBS-, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel sind die Daten begrenzt. Es liegt kein Nachweis für eine Auswirkung dieser Antikörper auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit vor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erworbene hypothalamische Adipositas

Studie 1 (RM-493-040)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (bis zu 70 Wochen) bei Patienten ab 4 Jahren mit diagnostizierter eHA aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Hypothalamus (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 30 kg/m² bei Erwachsenen; ≥ 95 . Perzentil bei Kindern und Jugendlichen) untersucht.

Wirksamkeitsanalysen wurden bei 120 zulassungsrelevanten Patienten mit eHA durchgeführt. Nach 52 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduzierung des BMI und des BMI-z-Scores gegenüber dem Studienbeginn für Setmelanotid im Vergleich zu Placebo (Tabelle 14 und Abbildung 1).

Siehe Tabelle 14 und Abbildung 1 auf Seite 8

Zur Beurteilung des Hungergefühls bei Patienten ab 12 Jahren, die in der Lage waren, ihr Hungergefühl selbst einzuschätzen, wurde der Daily Hunger Questionnaire (Fragebogen zum täglichen Hungergefühl) verwendet. Das Hungergefühl wurde auf einer 11-Punkte-Skala von 0 („überhaupt kein Hungergefühl“) bis 10 („stärkstes mögliches Hungergefühl“) bewertet. Nach 52 Wochen reduzierte Setmelanotid den wöchentlichen Durchschnitt des Score für das stärkste/geringste tägliche Hungergefühl (LSM -2,73 vs. -1,45; p = 0,0086) und den Score für das durchschnittliche tägliche Hungergefühl

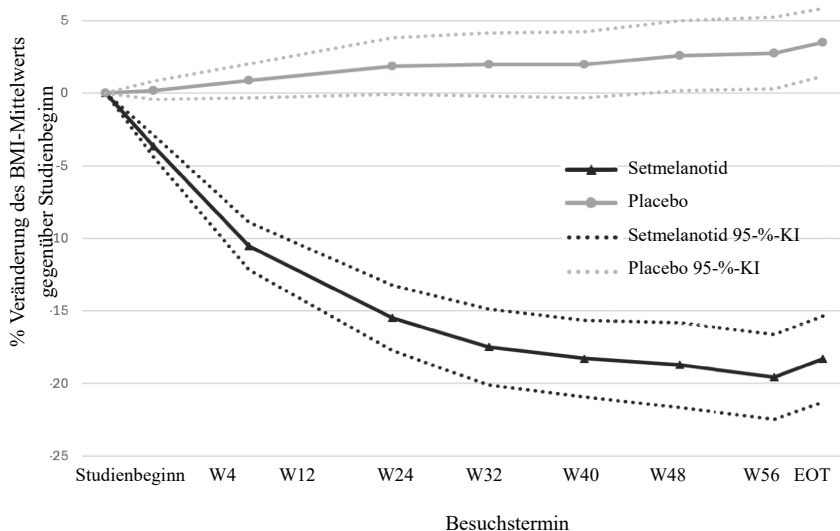
IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

Tabelle 14 Reduzierung des BMI nach 52 Wochen gegenüber dem Studienbeginn (zulassungsrelevante Kohorte, mITT-Analysegruppe)

Parameter	Statistik	Setmelanotid N = 81	Placebo N = 39
Mittlere prozentuale BMI-Veränderung			
Baseline	Mittelwert (SA)	35,73 (9,17)	36,78 (9,33)
Prozentuale Veränderung (%)	Mittelwert (SA)	-16,46 (14,03)	3,29 (6,82)
	95 %-KI	(-19,56; -13,37)	(1,11; 5,47)
	ANCOVA LSM (SF)	-16,51 (1,401)	3,32 (1,984)
	95 %-KI für den LSM	(-19,26; -13,76)	(-0,57; 7,20)
	LSM-Unterschied (SF)	-19,83 (2,411)	
	95 %-KI des LSM-Unterschieds	(-24,55; -15,10)	
	p-Wert	< 0,0001	
Responder-Analyse der BMI-Reduzierung			
Erwachsene Patienten mit BMI-Reduzierung um ≥ 5 % oder pädiatrische Patienten mit Reduzierung des BMI-z-Scores um ≥ 0,2	Geschätzte %	82,73	20,90
	95 %-KI	74,13; 91,33	8,01; 33,78
	Risikounterschied (SF)	62,53 (7,393)	
	Risikounterschied 95 %-KI	48,04; 77,02	
	p-Wert	< 0,0001	
Patienten mit Reduzierung des BMI um ≥ 5 % gegenüber Studienbeginn nach 52 Wochen	Geschätzte %	79,53	10,41
	95 %-KI	70,60; 88,47	0,75; 20,07
	Risikounterschied (SF)	69,07 (6,695)	
	Risikounterschied 95 %-KI	55,95; 82,19	
	p-Wert	< 0,0001	

Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squared Mean (Kleinstquadrat-Mittelwert); SA = Standardabweichung; mITT = modifiziertes Intention-To-Treat-Kollektiv; SF = Standardfehler.

Abbildung 1 Mittlere prozentuale Veränderung des BMI gegenüber Studienbeginn nach Besuchstermin (zulassungsrelevante Kohorte, mITT-Analysegruppe)



(LSM -2,85 vs. -1,40; p = 0,0016) signifikant im Vergleich zu Placebo. In qualitativen Interviews berichteten Patienten unter 12 Jahren (bzw. deren Betreuungspersonen), die mit Setmelanotid behandelt wurden, übereinstimmend von einem reduzierten Hungergefühl.

Die Behandlung mit Setmelanotid führte zu Verbesserungen der Indikatoren für die Lebensqualität, zu allgemeinen numerischen Verbesserungen bei kardiometabolischen Parametern wie Blutdruck, Lipiden, glykämischen Parametern und zu einer Reduzierung des Taillenumfangs gegenüber Placebo, was die Auswirkung von Setmelanotid auf Gewichtsreduktion und Hungergefühl unterstreicht.

mischen Parametern und zu einer Reduzierung des Taillenumfangs gegenüber Placebo, was die Auswirkung von Setmelanotid auf Gewichtsreduktion und Hungergefühl unterstreicht.

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei der Behandlung von POMC- und LEPR-Mangel wurde bei zwei identisch aufgebauten, 1-jährigen offenen pivotalen Studien ermittelt, die jeweils eine doppelblinde, placebokontrollierte Absetzphase umfassten:

- In Studie 2 (RM-493-012) wurden Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit genetisch bestätigtem POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) aufgenommen.
- In Studie 3 (RM-493-015) wurden Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit genetisch bestätigtem LEPR-Mangel aufgenommen.

In beiden Studien hatten die erwachsenen Patienten einen BMI von ≥ 30 kg/m². Das Gewicht bei Kindern lag gemäß Beurteilung anhand der Wachstumstabelle im 95. Perzentil oder darüber.

Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Wochen wurde eine Dositration vorgenommen, gefolgt von einer 10-wöchigen offenen Behandlungsphase. Patienten, die am Ende der offenen Behandlungsphase eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 kg (oder eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 %, wenn das Körpergewicht zum Studienbeginn < 100 kg betrug) erreichten, setzten die Studie in einer doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase von 8 Wochen (4-wöchige Behandlung mit Placebo und 4-wöchige Behandlung mit Setmelanotid) fort. Nach der Absetzphase nahmen die Patienten die aktive Behandlung mit Setmelanotid bei der therapeutischen Dosis wieder auf und setzten diese bis zu 32 Wochen lang fort. 21 Patienten (10 in Studie 2 und 11 in Studie 3) wurden seit mindestens 1 Jahr behandelt und sind in den Wirksamkeitsanalysen enthalten.

In einer Studie unter Leitung des Prüfarztes und in einer Verlängerungsstudie wurden zusätzliche unterstützende Daten gesammelt.

Studie 2 (RM-493-012)

In Studie 2 erreichten 80 % der Patienten mit POMC-Mangel den primären Endpunkt mit einer Gewichtsabnahme von ≥ 10 % nach 1-jähriger Behandlung mit Setmelanotid, und 50 % der Patienten mit POMC-Mangel erreichten nach 1 Jahr eine vorher festgelegte, klinisch bedeutsame Verbesserung des Hungergefühl-Scores von ≥ 25 % gegenüber Studienbeginn (Tabelle 15).

Für Studie 2 wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Abnahmen des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn von 25,6 % gemeldet. Bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren wurden nach 1 Jahr die Veränderungen des Hungergefühls anhand eines täglich auszufüllenden Fragebogens für Patienten und Betreuungspersonen beurteilt, der den Aspekt „stärkstes Hungergefühl im Laufe der letzten 24 Stunden“ behandelte. Für Studie 2 wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Abnahmen des Hungergefühls in den letzten 24 Stunden als wöchentlicher Durchschnittswert gegenüber Studienbeginn von 27,1 % gemeldet (Tabelle 16).

Als die Behandlung mit Setmelanotid bei Patienten mit Gewichtsabnahme während der 10-wöchigen offenen Phase abgesetzt wurde, nahmen diese Patienten wieder an Gewicht zu (Abbildung 2), und die mittleren

Hungergefühl-Scores stiegen über die 4-wöchige Behandlung mit Placebo wieder an.

Siehe Tabellen 15 und 16 und Abbildung 2

Studie 3 (RM-493-015)

In Studie 3 erreichten 46 % der Patienten mit LEPR-Mangel den primären Endpunkt mit einer Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$ nach 1-jähriger Behandlung mit Setmelanotid, und 73 % der Patienten mit LEPR-Mangel erreichten nach 1 Jahr eine vorher festgelegte, klinisch bedeutsame Verbesserung des Hungergefühl-Scores von $\geq 25\%$ gegenüber Studienbeginn (Tabelle 17).

Für Studie 3 wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Abnahmen des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn von 12,5 % gemeldet. Bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren wurden nach 1 Jahr die Veränderungen des Hungergefühls anhand eines täglich auszufüllenden Fragebogens für Patienten und Betreuungspersonen beurteilt, der den Aspekt „stärkstes Hungergefühl im Laufe der letzten 24 Stunden“ behandelte. Für Studie 3 wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Abnahmen des Hungergefühls in den letzten 24 Stunden als wöchentlicher Durchschnittswert gegenüber Studienbeginn von 43,7 % gemeldet (Tabelle 18).

Als die Behandlung mit Setmelanotid bei Patienten mit Gewichtsabnahme während der 10-wöchigen offenen Phase abgesetzt wurde, nahmen diese Patienten wieder an Gewicht zu (Abbildung 3), und die mittleren Hungergefühl-Scores stiegen über die 4-wöchige Behandlung mit Placebo wieder an.

Siehe Tabellen 17 und 18 und Abbildung 3 auf Seite 10

Bardet-Biedl-Syndrom

Studie 4 (RM-493-023)

Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei der Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit Adipositas aufgrund von BBS wurden in einer einjährigen klinischen Studie mit einer 14-wöchigen placebokontrollierten Phase (Studie 4 [RM-493-023]) beurteilt. An der Studie nahmen Patienten ab 6 Jahren mit Adipositas und BBS teil. Die erwachsenen Patienten hatten einen BMI von ≥ 30 kg/m². Die pädiatrischen Patienten hatten gemäß Beurteilung anhand der Wachstumstabelle für Alter und Geschlecht einen BMI im 97. Perzentil oder darüber.

Geeignete Patienten nahmen an einer 14-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase (Phase 1) teil, an die sich eine 38-wöchige offene Behandlungsphase (Phase 2) anschloss, in der alle Patienten Setmelanotid erhielten. Um die Verblindung während der Phase 2 aufrechtzuerhalten, wurde die Dosis in den ersten 2 Wochen sowohl der Phase 1 als auch der Phase 2 auf eine feste Dosis von 3 mg titriert. Zweiunddreißig Patienten wurden mindestens 1 Jahr lang behandelt und sind in die Wirksamkeitsanalysen eingeschlossen.

In Studie 4 erreichten 35,7 % der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren und 46,7 % der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 18 Jahren den primären Endpunkt, das heißt einen

Tabelle 15 Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten, und Anteil von Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des täglichen Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten, in Studie 2

Parameter	Statistik	
Patienten, die nach 1 Jahr eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten (n = 10)	n (%)	8 (80,0)
	90%-KI ¹	(49,31, 96,32)
	p-Wert ²	< 0,0001
Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten (n = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90%-KI ¹	(19,29, 80,71)
	p-Wert ¹	0,0004

Hinweis: Das Analysekollektiv umfasst Patienten, die mindestens 1 Dosis des Studienarzneimittels erhielten und mindestens 1 Untersuchung zum Studienbeginn unterzogen wurden.
¹ Mittels der exakten Methode nach Clopper-Pearson
² Nullhypothesentest: Anteil = 5 %

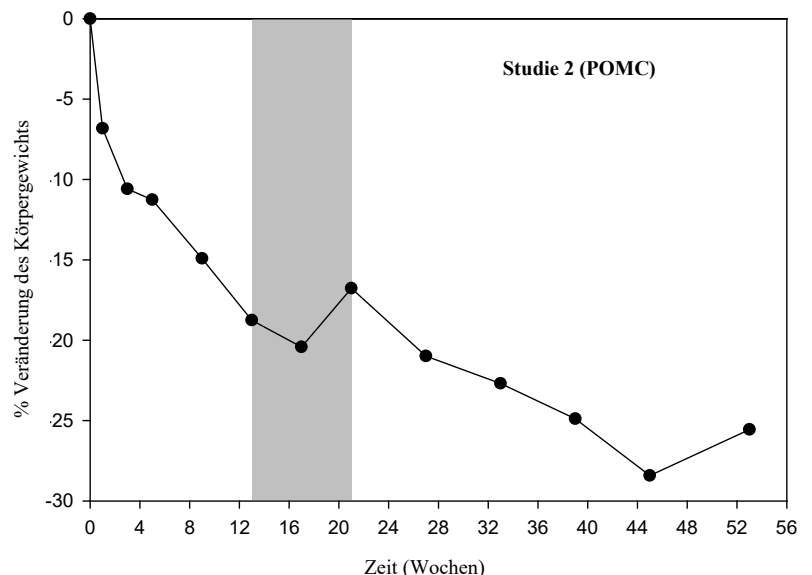
Tabelle 16 Prozentuale Veränderung von Gewicht und Hungergefühl nach 1 Jahr gegenüber Studienbeginn in Studie 2

Parameter	Statistik	Körpergewicht (kg) (n = 9)	Hungergefühl-Score ¹ (n = 7)
Studienbeginn	Mittelwert (SA)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Median	114,7	8,0
	Min, Max	55,9; 186,7	7, 9
1 Jahr	Mittelwert (SA)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Median	82,7	6,0
	Min, Max	54,5; 121,8	3, 8
Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis 1 Jahr (%)	Mittelwert (SA)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Median	-27,3	-14,29
	Min, Max	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	KQ-Mittelwert	-25,39	-27,77
	90%-KI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	p-Wert	< 0,0001	0,0005

Hinweis: Diese Analyse umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels erhalten haben und mindestens einer Untersuchung zu Studienbeginn unterzogen wurden sowie über die 12-wöchige offene Behandlungsphase eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 kg (oder 5 % des Körpergewichts, wenn das Gewicht zu Studienbeginn < 100 kg betrug) erreichten und mit der doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase fortführen.

¹ Das Hungergefühl wird auf einer Skala vom Likert-Typ von 0 bis 10 eingestuft, wobei 0 = überhaupt kein Hungergefühl und 10 = stärkstes mögliches Hungergefühl. Der Hungergefühl-Score wurde in einem täglich auszufüllenden Tagebuch erfasst und wurde gemittelt, um für die Analyse einen wöchentlichen Score zu berechnen.

Abbildung 2 Prozentuale Veränderung des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn nach Termin (Studie 2 [n = 9])



IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

Tabelle 17 Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten, und Anteil von Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des täglichen Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten, in Studie 3

Parameter	Statistik	
Patienten, die nach 1 Jahr eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten (n = 11)	n (%)	5 (45,5)
	90 %-KI ¹	(19,96, 72,88)
	p-Wert ²	0,0002
Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten (n = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90 %-KI ¹	(43,56, 92,12)
	p-Wert ¹	< 0,0001

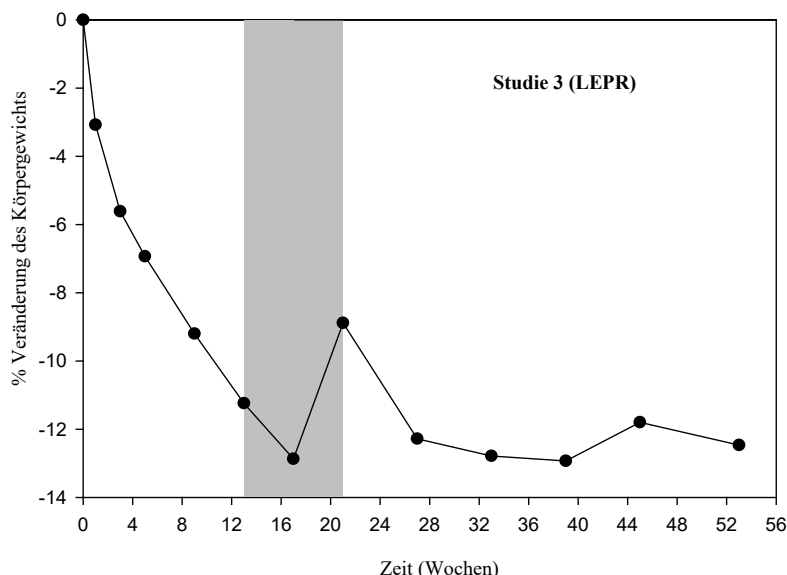
Hinweis: Das Analysekollektiv umfasst Patienten, die mindestens 1 Dosis des Studienarzneimittels erhielten und mindestens 1 Untersuchung zum Studienbeginn unterzogen wurden.
¹ Mittels der exakten Methode nach Clopper-Pearson
² Nullhypotheseentest: Anteil = 5 %

Tabelle 18 Prozentuale Veränderung von Gewicht und Hungergefühl nach 1 Jahr gegenüber Studienbeginn in Studie 3

Parameter	Statistik	Körpergewicht (kg) (n = 7)	Hungergefühl-Score ¹ (n = 7)
Studienbeginn	Mittelwert (SA)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Median	120,5	7,0
	Min, Max	89,4, 170,4	6, 8
1 Jahr	Mittelwert (SA)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Median	104,1	3,0
	Min, Max	81,7, 149,9	2, 8
Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis 1 Jahr (%)	Mittelwert (SA)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Median	-15,3	-52,7
	Min, Max	-23,3, 0,1	-67, 0
	KQ-Mittelwert	-12,47	-41,93
	90 %-KI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	

Hinweis: Diese Analyse umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels erhalten haben und mindestens einer Untersuchung zu Studienbeginn unterzogen wurden sowie über die 12-wöchige offene Behandlungsphase eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 kg (oder 5 % des Körpergewichts, wenn das Gewicht zu Studienbeginn < 100 kg betrug) erreichten und mit der doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase fortführen.
¹ Das Hungergefühl wird auf einer Skala vom Likert-Typ von 0 bis 10 eingestuft, wobei 0 = überhaupt kein Hungergefühl und 10 = stärkstes mögliches Hungergefühl. Der Hungergefühl-Score wurde in einem täglich auszufüllenden Tagebuch erfasst und wurde gemittelt, um für die Analyse einen wöchentlichen Score zu berechnen.

Abbildung 3 Prozentuale Veränderung des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn nach Termin (Studie 3 [n = 7])



Gewichtsverlust von ≥ 10 % nach 1 Jahr Behandlung mit Setmelanotid (Tabelle 19). Die Wirkung von Setmelanotid auf das Körpergewicht war bei Patienten, die vom Prüfer als kognitiv beeinträchtigt eingestuft wurden, ähnlich wie bei Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung.

In Studie 4 führte eine ~ 52-wöchige Behandlung mit Setmelanotid bei 100 % der Patienten mit BBS im Alter von unter 12 Jahren zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung des BMI-z-Scores, wobei bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren konsistente Ergebnisse beobachtet wurden. Bei den Patienten im Alter von unter 18 Jahren betrug die mittlere Verringerung des BMI-z-Scores gegenüber Studienbeginn 0,75, und die mittlere Verringerung des prozentualen Anteils im 95. Perzentil des BMI nach Alter und Geschlecht betrug 17,3 % gegenüber Studienbeginn.

Patienten ab 12 Jahren, die in der Lage waren, ihr Hungergefühl selbst einzuschätzen, protokollierten ihr tägliches maximales Hungergefühl in einem Tagebuch, das dann anhand des Daily Hunger Questionnaire (Fragebogen zum täglichen Hungergefühl), Item 2, beurteilt wurde. Das Hungergefühl wurde auf einer 11-Punkte-Skala von 0 („überhaupt kein Hungergefühl“) bis 10 („stärkstes mögliches Hungergefühl“) bewertet. In Studie 4 wurden für das größte/schlimmste Hungergefühl nach 1 Jahr statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Verringerungen gegenüber Studienbeginn von 30,5 % berichtet (Tabelle 20).

Siehe Tabellen 19 und 20 auf Seite 11

Die Wirkung von Setmelanotid auf die Gewichtsabnahme wurde durch allgemeine numerische Verbesserungen bei kardiometabolischen Parametern wie Blutdruck, Lipide, glykämische Parameter und Taillenumfang unterstützt.

Kinder und Jugendliche

Studie 5 (RM-493-033)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei der Behandlung von Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit durch einen POMC- und LEPR-Mangel bedingter Adipositas oder BBS wurden in einer 1-jährigen offenen nicht-kontrollierten Studie (Studie 5 [RM-493-033]) untersucht. An der Studie nahmen Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit einem BMI ≥ 97 . Perzentile anhand von Wachstumstabellen für Alter und Geschlecht und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg bei Studienbeginn teil.

Geeignete Patienten nahmen an der Studie teil und erhielten Setmelanotid. Zwölf Patienten wurden in die Studie aufgenommen und in die Analysen der Wirksamkeit einbezogen. In Anbetracht des Studiendesigns und der kleinen Fallzahl sind die Wirksamkeitsergebnisse vorsichtig zu interpretieren.

In Studie 5 erreichten 85,7 % der Patienten mit POMC- und LEPR-Mangel und 80,0 % der Patienten mit BBS den primären Endpunkt und erzielten nach 1-jähriger Behandlung mit Setmelanotid eine Verringerung des BMI-z-Scores um $\geq 0,2$ (Tabelle 21). Die mittlere prozentuale Veränderung des BMI zwischen Studienbeginn und Woche 52 be-

trug -25,597 % bei Patienten mit POMC- und LEPR-Mangel und -9,719 % bei Patienten mit BBS (Tabelle 22).

Siehe Tabelle 21 und Tabelle 22 auf Seite 12

In Studie 5 führte eine ca. 52-wöchige Behandlung mit Setmelanotid zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung des BMI-z-Scores um -5,185 bei Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel und um -1,331 bei Patienten mit BBS. Die mittlere Verringerung gegenüber dem Studienbeginn in Prozent des 95. Perzentils für den BMI nach Alter und Geschlecht betrug -47,595 % bei Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel und -14,462 % bei Patienten mit BBS.

In klinischen Studien waren 116 der mit Setmelanotid behandelten Patienten zum Studienbeginn im Alter von 2 bis unter 18 Jahren (21 Patienten mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel, 33 Patienten mit BBS und 62 Patienten mit eHA). Insgesamt waren im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen jüngeren Patienten ähnliche Trends wie bei den untersuchten älteren Patienten festzustellen, wobei bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel oder BBS ein scheinbar deutlicher Rückgang des BMI nachgewiesen wurde. Bei Patienten, deren Wachstum noch nicht abgeschlossen war, wurde während der Studienphase ein Trend zu einem angemessenen Fortschreiten der pubertären Entwicklung und eine Zunahme der Körpergröße beobachtet.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Setmelanotid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Appetit- und allgemeinen Ernährungsstörungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittlere $C_{max,ss}$, AUC_{tau} , und Talkonzentration im Steady-State bei einmal täglicher subkutaner Anwendung einer 3-mg-Dosis bei ansonsten gesunden Probanden mit Adipositas (n = 6) über einen Zeitraum von 12 Wochen betragen 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml bzw. 6,77 ng/ml. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Setmelanotid wurden bei täglicher Gabe von 1 mg bis 3 mg Setmelanotid innerhalb von 2 Tagen erreicht. Die Akkumulation von Setmelanotid im systemischen Kreislauf bei einmal täglicher Gabe über 12 Wochen betrug ca. 30%. Die AUC und C_{max} von Setmelanotid stiegen nach subkutaner Anwendung mehrerer Dosen im vorgeschlagenen Dosisbereich (1 mg bis 3 mg) proportional an.

Der Datensatz für die pharmakokinetische (PK) Analyse umfasste 513 Teilnehmer in 12 Studien. Die Population umfasste 330 Teilnehmer mit Erkrankungen des MC4-Rezeptor-Signalwegs, 102 Teilnehmer mit eHA und 81 Teilnehmer, die weder Erkrankungen des MC4-Rezeptor-Signalwegs noch eHA aufwiesen. Diese Teilnehmer ergaben 8 837 Beobachtungen, von denen 8 501 Proben quantifizierbare Setmelanotid-Konzentra-

Tabelle 19: Körpergewicht (kg) – Anteil aller Patienten, der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren und der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 18 Jahren, die nach 1 Jahr einen Gewichtsverlust von mindestens 10 % gegenüber Studienbeginn erreichten (Studie 4 [vollständiges Analysekollektiv])

Parameter	Statistik ¹	Patienten ≥ 12 Jahre	Patienten ≥ 18 Jahre
Patienten, die nach 1 Jahr eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95 % KI ¹	(18,6; 55,9)	(21,3; 73,4)
	p-Wert	0,0002	0,0003

¹ Geschätzter Prozentsatz, 95%iges Konfidenzintervall und p-Wert basieren auf Rubins Regel. Der p-Wert ist einseitig und wird mit alpha = 0,025 verglichen..

Tabelle 20: Tägliche Hungergefühl-Scores – Veränderung nach 1 Jahr gegenüber Studienbeginn bei allen Patienten und Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren (Studie 4 [Vollständiges Analysekollektiv])

Zeitpunkt	Statistik	Patienten ≥ 12 Jahre
Studienbeginn	N	14
	Mittel (SA)	6,99 (1,893)
	Median	7,29
	Min, Max	4,0; 10,0
Woche 52	N	14
	Mittel (SA)	4,87 (2,499)
	Median	4,43
	Min, Max	2,0; 10,0
Veränderung in Woche 52	N	14
	Mittel (SA)	-2,12 (2,051)
	Median	-1,69
	Min, Max	-6,7; 0,0
	95 % KI ¹	-3,31; -0,94
	p-Wert ¹	0,0010
Prozentuale Veränderung in Woche 52	N	14
	Mittel (SA)	-30,45 (26,485)
	Median	-25,00
	Min, Max	-77,0; 0,0
	95 % KI ¹	-45,74; -15,16
	p-Wert ¹	0,0004

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, SA = Standardabweichung.

¹ 95%iges KI und p-Wert basieren auf Rubins Regel. Der p-Wert ist einseitig.

Hinweis: Studienbeginn bezeichnet in beiden Studien die letzte Beurteilung vor Einleitung der Setmelanotid-Gabe.

Hinweis: Das Daily Hunger Questionnaire wird nicht an Patienten < 12 Jahren oder an Patienten durchgeführt, die gemäß dem Urteil des Prüfers kognitiv beeinträchtigt sind.

Tabelle 21 BMI-z-Score – Anteil aller Patienten, Patienten mit POMC- und LEPR-Mangel sowie Patienten mit BBS im Alter von 2 bis unter 6 Jahren, die nach 1 Jahr eine Verringerung des BMI-z-Scores gegenüber dem Studienbeginn um mindestens 0,2 erreichten (Studie 5 [Sicherheitskollektiv])

Parameter	Statistik ¹	Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel (n = 7)	Patienten mit BBS (n = 5)	Gesamt (N = 12)
Patienten, die nach 1 Jahr eine Reduzierung des BMI-z-Scores um mindestens 0,2 erreichten	N	6	4	10
	%	85,7	80,0	83,3
	95 %-KI ¹	(54,1; 100)	(28,4; 99,5)	(58,7; 99,8)

¹ Das zweiseitige 95%ige KI wurde mit der Methode nach Clopper-Pearson berechnet.

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

Tabelle 22 Prozentuale Veränderung des BMI von Studienbeginn bis 1 Jahr (Studie 5 [Sicherheitskollektiv])

Parameter	Statistik	Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel (n = 7)	Patienten mit BBS (n = 5)	Gesamt (N = 12)
		%	%	%
Studienbeginn	N	7	5	12
	Mittelwert (SA)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Median	32,196	22,986	28,670
	Min, Max	25,99; 42,54	19,31; 29,04	19,31; 42,54
Tatsächliche Veränderung von Studienbeginn bis 1 Jahr	N	6	5	11
	Mittelwert (SA)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Median	-9,237	-2,191	-4,940
	Min, Max	-11,16; -2,65	-4,94; 0,58	-11,16; 0,58
Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis 1 Jahr (%)	N	6	5	11
	Mittelwert (SA)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	95 %-KI ¹	(-37,66; -13,54)	(-20,69; 1,26)	(-27,04; -9,72)
	Median	-23,237	-8,978	-21,624
	Min, Max	-39,28; -8,24	-21,62; 2,54	-39,28; 2,54

¹ Das zweiseitige 95%ige KI wurde mithilfe einer Student-t-Verteilung berechnet.

tionen aufwiesen. Die PK-Daten stammten überwiegend von 314 Erwachsenen (ab 18 Jahren, 5 332 quantifizierbare Beobachtungen) und 122 Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren, 2 258 quantifizierbare Beobachtungen). Der Datensatz umfasste auch 64 Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren und 13 Kinder im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (778 bzw. 133 quantifizierbare Beobachtungen).

Resorption

Nach subkutaner Injektion von Setmelanotid stiegen die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Setmelanotid langsam an und erreichten nach einer medianen t_{max} von 8,0 Stunden die Höchstkonzentrationen. Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Anwendung von Setmelanotid wurde beim Menschen nicht untersucht. Die Schätzung der interindividuellen Variabilität (VK %) aus dem finalen populationspharmakokinetischen Modell betrug 28,6 % (CL/F).

Bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion zeigten Simulationen bei gleicher Dosis eine geringfügig höhere Exposition bei Patienten mit eHA im Vergleich zu Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit dem MC4-Rezeptor-Signalweg in Zusammenhang stehen. Dieser Expositionsunterschied war jedoch hauptsächlich auf Gewichtsunterschiede zurückzuführen; Patienten mit gleichem Gewicht wiesen unabhängig von der Krankheitsätiologie im Wesentlichen die gleiche Setmelanotid-Exposition auf.

Verteilung

Das mittlere apparente Verteilungsvolumen von Setmelanotid nach subkutaner Anwendung von Setmelanotid 3 mg einmal täglich wurde anhand des populationspharmakokinetischen Modells auf 75,2 l geschätzt. Setmelanotid bindet zu 79,1 % an menschliches Plasmaprotein.

In-vitro-Versuche lassen darauf schließen, dass Setmelanotid kein Substrat von

OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 oder OCT2 ist.

In-vitro-Daten legen die Vermutung nahe, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Setmelanotid ein P-gp- oder BCRP-Substrat ist.

Biotransformation

Setmelanotid schien von Lebermikrosomen oder -zellen oder von Nierenmikrosomen von Ratten, Affen oder Menschen nicht metabolisiert zu werden.

Elimination

Die effektive Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Setmelanotid betrug ca. 11 Stunden. Die apparente Gesamtklearance von Setmelanotid im Steady-State nach subkutaner Anwendung von Setmelanotid 3 mg einmal täglich wurde anhand des populationspharmakokinetischen Modells auf 7,19 l/h geschätzt.

Ca. 39 % der angewendeten Setmelanotid-Dosis wurden nach subkutaner Anwendung von 3 mg einmal täglich während des 24-stündigen Dosierungsintervalls unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC und C_{max} von Setmelanotid stiegen nach subkutaner Anwendung mehrerer Dosen im Bereich von 0,5 mg bis 7 mg annähernd linear an.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Setmelanotid wurde bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis unter 18 Jahren) untersucht. Simulationen auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analysen lassen auf eine leicht höhere Exposition bei jüngeren Patienten (die auch ein geringeres Körpergewicht haben) schließen und stützen das Dosierungsschema bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren.

Ältere Patienten

Die verfügbaren Daten aus einer kleinen Stichprobe älterer Patienten ab einem Alter von 65 Jahren deuten nicht darauf hin, dass sich die Setmelanotid-Exposition mit zunehmendem Alter wesentlich verändert. Diese Daten sind jedoch zu begrenzt, um klare Schlussfolgerungen zu ziehen.

Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetische Analyse ergab im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine um 12 %, 26 % bzw. 49 % geringere Clearance (CL/F) von Setmelanotid bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung.

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, LEPR-Mangel oder BBS

Für Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] von 60–89 ml/min/1,73 m²) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30–59 ml/min/1,73 m²) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 15–29 ml/min/1,73 m²) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erworbene hypothalamische Adipositas

Für Patienten mit leichter (eGFR von 60–89 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten mit mittelschwerer (eGFR von 30–59 ml/min/1,73 m²) oder schwerer (eGFR von 15–29 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Setmelanotid ist in Leberzellen von Menschen, Ratten und Affen stabil; daher wurden keine Studien unter Beteiligung von Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Setmelanotid darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet werden.

Körpergewicht

Die CL/F von Setmelanotid variierte je nach Körpergewicht und gemäß einer festen allometrischen Beziehung.

Geschlecht

Basierend auf dem Geschlecht wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Setmelanotid beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial, zur Fertilität, Teratogenität und postnatalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an Kaninchen zeigte eine erhöhte embryofetale Resorption und eine höhere Anzahl von Abgängen nach der Einnistung bei mit Setmelanotid behandelten

trächtigen Kaninchen. Diese Wirkungen wurden auf eine extreme Reduzierung der Nahrungsaufnahme durch das Muttertier aufgrund der primären pharmakodynamischen Wirkung von Setmelanotid zurückgeführt. In einer Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an Ratten wurden keine vergleichbaren Reduzierungen der Nahrungsaufnahme und keine damit zusammenhängenden embryofetalen Abgänge beobachtet. In keiner der Tierarten wurden teratogene Wirkungen beobachtet.

In der Phase vor der Entwöhnung in einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden 2 Stunden nach der subkutanen Injektion dosisabhängige Setmelanotid-Konzentrationen in der Milch beobachtet. Im Plasma gesäugter Jungtiere wurden bei keiner Dosis quantifizierbare Setmelanotid-Konzentrationen nachgewiesen.

Anders als bei Primaten wurden bei Ratten und Minischweinen variable kardiovaskuläre Wirkungen, wie z.B. eine erhöhte Herzfrequenz und ein erhöhter Blutdruck, beobachtet. Die Gründe für diese Unterschiede zwischen diesen Tierarten sind bisher nicht geklärt. Bei Ratten waren die dosisabhängigen Wirkungen von Setmelanotid auf Herzfrequenz und Blutdruck mit einem erhöhten Tonus des Sympathikus verbunden, und man stellte fest, dass diese Wirkungen bei wiederholter täglicher Gabe immer weiter abnahmen.

Nach langfristiger Anwendung bei erwachsenen Ratten und Affen wurde eine minimale zytoplasmatische Vakuolisierung im Zusammenhang mit dem Hilfsstoff mPEG-DSPE im Plexus choroideus beobachtet. Bei jugendlichen Ratten, die an den Tagen 7 bis 55 nach der Geburt auf einer mg/m²/Tag-Basis mit Setmelanotid/mPEG-DSPE behandelt wurden, dessen Dosis 9,5-fach höher war als die humantherapeutische Dosis von mPEG-DSPE aus 3 mg Setmelanotid, wurde keine Vakuolisierung des Plexus choroideus beobachtet.

Die verfügbaren Daten zur Karzinogenität bei Tg.rasH2-Mäusen legen die Vermutung nahe, dass Setmelanotid/mPEG-DSPE bei der klinischen Dosis von 3 mg/Tag kein karzinogenes Risiko für Patienten darstellt, mit einer Sicherheitsspanne von 17 für Setmelanotid basierend auf der AUC und einer Dosisspanne von 16 für mPEG-DSPE auf einer mg/m²/Tag-Basis. Mangels besorgniserregender Anzeichen aus den nichtklinischen und klinischen Daten zu Setmelanotid wurde keine 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie bei Ratten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

N-(Carbonyl-methoxypolyethylenglykol 2000)-1,2-di-stearoyl-glycero-3-phosphoethanolamin-Natriumsalz (mPEG-2000-DSPE)Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Phenol
Benzylalkohol
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Wasser für Injektionszwecke

Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch

28 Tage oder bis zum Verfalldatum (je nachdem, was früher eintritt).
Nicht über 30 °C lagern.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 28 Tage bei 2 °C bis 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch maximal 28 Tage bei 2 °C bis 30 °C aufbewahrt werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Durchstechflaschen können bis zu 30 Tage lang bei Raumtemperatur (maximal 30 °C) gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2R-Mehrdosen-Durchstechflasche aus Klar- glas Typ I mit einem Stopfen aus Brombutyl- Gummi und einer Kappe aus Aluminium.

Packungen mit:

- 1 Mehrdosen-Durchstechflasche.
- 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

IMCIVREE sollte ca. 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden. Alternativ können Patienten das Arzneimittel vor der Anwendung erwärmen, indem sie die Durchstechflasche 60 Sekunden lang vorsichtig zwischen den Handflächen rollen.

IMCIVREE ist vor jeder Injektion zu überprüfen, und die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder Partikel enthält.

Wenn IMCIVREE Temperaturen von > 30 °C ausgesetzt wurde, ist es zu verwerfen und darf nicht verwendet werden.

Zur Vermeidung von Kontaminationen ist für jede Injektion stets eine neue Spritze zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Juli 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.04.2026

10. STAND DER INFORMATION

30.04.2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

