Rhythm PHARMACEUTICALS

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 10 mg Setmelanotid.

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Setmelanotid in 1 ml Injektionslösung.

Sonstige(r) Bestandteil(e) 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 2 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), 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 einem Arzt mit Erfahrung im Bereich Adipositas mit zugrunde liegender genetischer Ätiologie verordnet und überwacht werden.

Dosierung

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren
Für Erwachsene und Kinder von 12 bis 17 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 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 eine subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 1). Wenn die Dosiseskalation 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 eine subkutane Injektion von 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 1).

Wenn bei Patienten von 12 bis 17 Jahren mit der subkutanen Injektion 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 1).

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche (Kinder von 6 bis < 12 Jahren)
Für Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 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 Dosiseskalation 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 subkutanen Injektion 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 2).

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche (Kinder von 2 bis < 6 Jahren)
Bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren sollte die Dosistitration in Tabelle 3 befolgt werden.

Bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Wenn die einmal tägliche Dosis von 0,25 mg vertragen wird, die Dosistitration fortsetzen.

Siehe Tabelle 3

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig bewerten. Bei im Wachstum befindlichen Kindern sind die Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabelle 1 Dosistitration bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten 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 2 Dosistitration für Kinder und Jugendliche von 6 bis < 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 3 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 2 bis < 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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

durch POMC- und LEPR-Mangel bedingten Adipositas zurück.

Bardet-Biedl-Syndrom

Erwachsene und Kinder im Alter von über 16 Jahren
Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 16 bis 17 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 4 zu folgen.

Siehe Tabelle 4

Wenn die Anfangsdosis von 2 mg nicht vertragen wird, auf 1 mg (0,1 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Dosistitration fortsetzen, wenn reduzierte Dosis vertragen wird.

Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter von 6 bis < 16 Jahren)
Bei Patienten im Alter von 6 bis < 16 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 5 zu folgen.

Siehe Tabelle 5

Wenn die Anfangsdosis von 1 mg nicht vertragen wird, auf 0,5 mg (0,05 ml) einmal täglich reduzieren. Wenn die Dosis von 0,5 mg einmal täglich vertragen wird, die Dosis auf 1 mg einmal täglich erhöhen und die Dosistitration fortsetzen.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Kinder und Jugendliche (Kinder von 2 bis < 6 Jahren)
Bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren sollte die Dosistitration in Tabelle 6 befolgt werden.

Bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Wenn die einmal tägliche Dosis von 0,25 mg vertragen wird, die Dosistitration fortsetzen.

Siehe Tabelle 6

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig beurteilen. Bei im Wachstum befindlichen Kindern sind die Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4).

Die mit Setmelanotid verbundene Gewichtsabnahme und Kontrolle des Hungergefühls können so lange aufrechterhalten werden, wie die Therapie 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 An-

Fortsetzung der Tabelle

Körpergewicht/Behandlungswoche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
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

Tabelle 4 Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten 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 5 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 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 6 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 2 bis < 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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

wendung in der verordneten Dosis wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel
Bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten von 2 bis 17 Jahren mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) ist der Dosistitration in Tabelle 7 zu folgen.

Siehe Tabelle 7

Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Bei Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist der Dosistitration in Tabelle 8 zu folgen.

Siehe Tabelle 8

Wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Setmelanotid wurde bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Dosistitration sollte sich nach der Verträglichkeit (Tabelle 9) richten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

Siehe Tabelle 9

Wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

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).

Bardet-Biedl-Syndrom
Bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten von 2 bis 17 Jahren mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 16 bis 17 Jahren mit schwerer Nierenfunk-

Fortsetzung der Tabelle

Körpergewicht/Behandlungswoche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
≥ 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

Tabelle 7 Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren 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 8 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 12 Jahren 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 9 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 2 bis < 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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

tionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) ist der Dosistitration in Tabelle 10 zu folgen.

Siehe Tabelle 10

Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Bei Patienten im Alter von 6 bis < 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist der Dosistitration in Tabelle 11 zu folgen.

Siehe Tabelle 11

Wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Setmelanotid wurde bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Dosistitration sollte sich nach der Verträglichkeit (Tabelle 12) richten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 5

Die Behandlung abbrechen, wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

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 (< 2 Jahre)
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 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.

Fortsetzung der Tabelle

Körpergewicht/Behandlungswoche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
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 10 Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 16 Jahren 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 11 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 16 Jahren 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

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 abdominelle 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 13 dargestellten Spritzenvolumina und Nadelgrößen verwendet werden.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 5

Tabelle 12 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 2 bis < 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 13 Zur Anwendung verwendete Spritze und Nadelgröße 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

Anweisungen zur Handhabung von IMCIVREE, siehe Abschnitt 6.6.

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 Hauntuntersuchungen 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 Prüfungen 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 Prüfungen wurden bei mit Setmelanotid behandelten Patienten Depressionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Kinder und Jugendliche

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie 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

Benzylalkohol

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

Bei Kleinkindern (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 nichtklinischen 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 Bestandteil 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 das neugeborene Kind / den Säugling 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 Therapie 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 einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hyperpigmentierungsstörungen (67 %), Reaktionen an der Injektionsstelle 46 %), Übelkeit (36 %) und Kopfschmerzen (20 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der MedDRA-Konvention der Häufigkeiten aufgeführt, die wie folgt definiert ist: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100).

Siehe Tabelle 14

Tabelle 14 Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperpigmentationserkrankungen[a]	Pruritus, Ausschlag, trockene Haut, Hautläsion, Alopezie	Erythem, Hautstriae, Hyperhidrose, Lipodystrophie erworben, Urtikaria, Exfoliation der Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle[a], Ermüdung	Asthenie, Schmerz	Temperaturintoleranz, Schüttelfrost
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Obstipation, abdominale Beschwerden, Gastroösophageale Refluxerkrankung	Zahnfleischverfärbung, Bauch aufgetrieben, Hypersalivation, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen			Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzym erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl,	Somnolenz, Migräne, Parosmie, Geschmacksstörung,
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spontane Penis-erektion[b], Erektion erhöht[b]	Vulvovaginale Beschwerden[c]	Sexuelle Erregungsstörung der Frau[c], Beschwerden im Genitalbereich, Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane[c], genitale Hyperästhesie, Dysmenorrhoe
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit, Störung der sexuellen Erregung, Libido gesteigert	Schlafstörungen, Alptraum, Libido vermindert
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Melanozytischer Nävus		Dysplastischer Nävus

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen	Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerz in einer Extremität, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Gähnen, Rhinorrhoe
Augenerkrankungen			Skleraverfärbung
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitstörung, Durst

[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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle
Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 46 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle (28 %), Jucken an der Injektionsstelle (21 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (16 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (16 %). Diese Reaktionen waren in der Regel mild, von kurzer Dauer und schritten nicht fort oder führten nicht zum Abbruch der Therapie. Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen folgende die Injektionsstelle betreffende Ereignisse: Erythem, Pruritus, Ödem, Schmerzen, Verhärtung, blaue Flecken, Schwellung, Blutung, Überempfindlichkeit, Hämatom, Knötchen, Verfärbung, Reizung, Wärme, Hypertrophie und Urtikaria.

Hyperpigmentationserkrankungen
Eine Verdunkelung der Haut wurde bei 67 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten beobachtet. Dies trat im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Therapiebeginn 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 MC1-Rezeptors. Hyperpigmentierungserkrankungen umfassen Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung, Ephelides, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Macula, Nagelverfärbung, Melanodermie, Pigmentierungsstörungen, Lentigo solaris, Acanthosis nigricans, Café-au-lait Flecken, Nagelpigmentation, Pigmentation der Lippe, Zungenpigmentierung, Hyperpigmentierung des Zahnfleischs und orale Pigmentierung.

Gastrointestinale Störungen
Übelkeit und Erbrechen wurden bei 36 % bzw. 16 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten berichtet. Übelkeit und Erbrechen traten im Allgemeinen zu Therapiebeginn (innerhalb des ersten Monats) auf, waren leicht und führten nicht zum Absetzen der Therapie. 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 16 % bzw. < 14 % 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.

Immunogenität

Aufgrund der potenziell immunogenen Eigenschaften von Arzneimitteln, die Proteine oder Peptide enthalten, können Patienten nach der Behandlung mit Setmelanotid Antikörper entwickeln. Es wurden keine Fälle von einem schnellen Abfallen der Setmelanotid-Konzentrationen beobachtet, das auf das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörper hinweisen würde. In klinischen Prüfungen (RM-493-012 und RM-493-015) wurden im Screening auf Antikörper gegen Setmelanotid 68 % (19 von 28) der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel positiv und 32 % negativ getestet. Bei den 68 % der Patienten, die im Screening ein positives Ergebnis für Antikörper gegen Setmelanotid aufwiesen, war das Ergebnis für Antikörper gegen Setmelanotid im Bestätigungstest unschlüssig.

Bei ca. 13 % der erwachsenen und pädiatrischen Patienten von 6 bis < 18 Jahren mit LEPR-Mangel (3 Patienten) wurde ein positives Ergebnis für Antikörper gegen Alpha-MSH bestätigt, die jedoch als niedrig-titrig und nicht persistent eingestuft wurden. Von diesen 3 Patienten (13 %) wurden 2 nach der IMCIVREE-Behandlung positiv getestet und 1 wurde vor der Behandlung positiv getestet. Bei keinem der Patienten mit POMC-Mangel wurden Antikörper gegen Alpha-MSH bestätigt.

Bei einem pädiatrischen Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren wurde ein positiver Test auf Setmelanotid-Anti-Drug-Antikörper mit einem sehr niedrigen Titer bestätigt.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 221 pädiatrische Patienten (n = 12 im Alter von 2 bis < 6 Jahren; n = 72 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 137 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) waren gegenüber Setmelanotid exponiert, einschließlich 21 pädiatrischer Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel-bedingter Adipositas, die an den pivotalen klinischen Prüfungen teilnahmen (n = 7 im Alter von 2 bis < 6 Jahren; n = 6 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 8 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) und 33 pädiatrische Patienten mit BBS (n = 5 im Alter von 2 bis < 6 Jahren; n = 8 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 20 im Alter von 12 bis < 18 Jahren). 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 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, exkl. 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 genetischen Formen der Adipositas, 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

Hautpigmentierung
Setmelanotid ist ein selektiver MC4-Rezeptor-Agonist mit geringerer Aktivität am Melanocortin-1(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 Hautpigmentierung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

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

- In Studie 1 (RM-493-012) wurden Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit genetisch bestätigter POMC-Mangel-bedingter (einschließlich PCSK1) Adipositas aufgenommen.
- In Studie 2 (RM-493-015) wurden Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit genetisch bestätigter LEPR-Mangel-bedingter Adipositas aufgenommen.

In beiden Studien hatten die erwachsenen Patienten einen Body-Mass-Index (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 Dosistitration 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, setzen 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 1 und 11 in Studie 2) wurden seit mindestens 1 Jahr behandelt und sind in den Wirksamkeitsanalysen enthalten.

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

Studie 1 (RM-493-012)
In Studie 1 erreichten 80 % der Patienten mit POMC-Mangel-bedingter Adipositas den primären Endpunkt mit einer Gewichtsabnahme von ≥ 10 % nach 1-jähriger Behandlung mit Setmelanotid, und 50 % der Patienten mit POMC-Mangel-bedingter Adipositas erreichten nach 1 Jahr eine vorher festgelegte, klinisch bedeutsame Verbesserung des Hungergefühl-Scores von ≥ 25 % gegenüber Studienbeginn (Tabelle 15).

Für Studie 1 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 1 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 1), und die mittleren Hungergefühl-Scores stiegen über die 4-wöchige Behandlung mit Placebo wieder an.

Siehe Tabellen 15 und 16 und Abbildung 1 auf Seite 9

Studie 2 (RM-493-015)
In Studie 2 erreichten 46 % der Patienten mit LEPR-Mangel-bedingter Adipositas den primären Endpunkt mit einer Gewichtsab-

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 1

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 Prüfpräparats 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 1

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 Prüfpräparats 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 fortfuhren.
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.

nahme von ≥ 10 % nach 1-jähriger Behandlung mit Setmelanotid, und 73 % der Patienten mit LEPR-Mangel-bedingter Adipositas erreichten nach 1 Jahr eine vorher festgelegte, klinisch bedeutsame Verbesserung des Hungergefühl-Scores von ≥ 25 % gegenüber Studienbeginn (Tabelle 17).

Für Studie 2 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 2 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 2), und die mittleren Hungergefühl-Scores stiegen über die 4-wöchige Behandlung mit Placebo wieder an.

Siehe Tabellen 17 und 18 und Abbildung 2 auf Seite 10

Bardet-Biedl-Syndrom

Studie 3 (RM-493-023)

Sicherheit und Wirksamkeit von IMCIVREE 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 3 [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/m^2. 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 3 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 Gewichtsverlust von ≥ 10 % nach 1 Jahr Behandlung mit Setmelanotid (Tabelle 19). Die Wirkung von IMCIVREE auf das Körpergewicht war bei Patienten, die vom Prüfer als kognitiv beeinträchtigt eingestuft wurden, ähnlich wie bei Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung.

Abbildung 1 Prozentuale Veränderung des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn nach Termin (Studie 1 [n = 9])

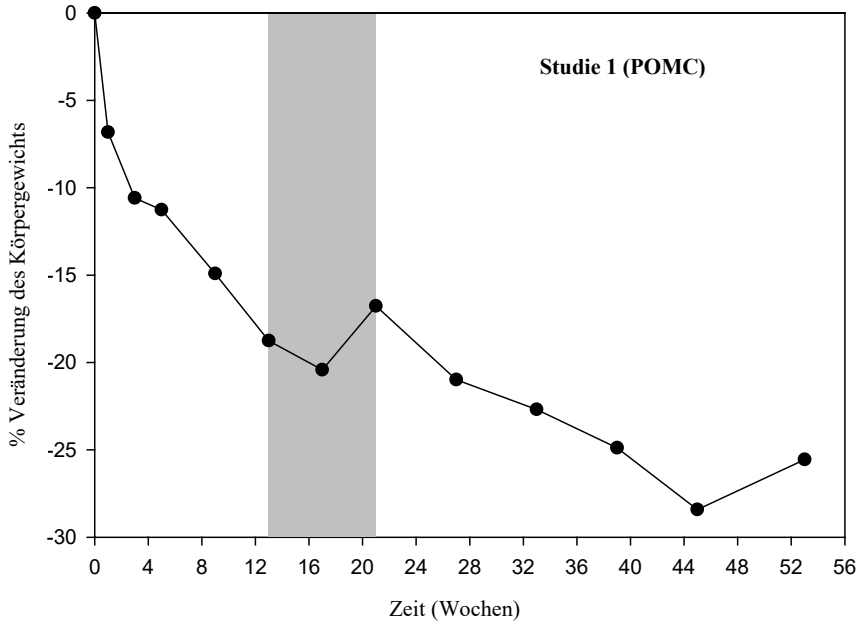

Tabelle 17 Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten, und Anteil von Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des täglichen Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten, in Studie 2

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 Prüfpräparats erhielten und mindestens 1 Untersuchung zum Studienbeginn unterzogen wurden.
1 Mittels der exakten Methode nach Clopper-Pearson
2 Nullhypothesentest: Anteil = 5 %

Tabelle 18 Prozentuale Veränderung von Gewicht und Hungergefühl nach 1 Jahr gegenüber Studienbeginn in Studie 2

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 Prüfpräparats erhalten haben und mindestens einer Untersuchung zu Studienbeginn unterzogen wurden sowie über die

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 10

In Studie 3 führte eine ~ 52-wöchige Behandlung mit Setmelanotid bei 100 % der BBS-Patienten im Alter von < 12 Jahren zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung des BMI-Z-Scores, wobei bei Patienten im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren konsistente Ergebnisse beobachtet wurden. Bei den Patienten im Alter von < 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 3 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

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

Kinder und Jugendliche

Studie 4 (RM-493-033)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei der Behandlung von Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit durch einen POMC- und LEPR-Mangel-bedingter Adipositas oder BBS wurden in einer 1-jährigen offenen nicht-kontrollierten Studie (Studie 4 [RM-493-033]) untersucht. An der Studie nahmen Patienten im Alter von 2 bis < 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 4 erreichten 85,7 % der Patienten mit durch POMC- und LEPR-Mangel bedingter Adipositas 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 ≥ 0,2 (Tabelle 21). Die mittlere prozentuale Veränderung des BMI zwischen Studienbeginn und Woche 52 betrug –25,597 % bei Patienten mit durch POMC- und LEPR-Mangel bedingter Adipositas und –9,719 % bei Patienten mit BBS (Tabelle 22).

Siehe Tabellen 21 und 22 auf Seite 11

Fortsetzung der Tabelle

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 fortfuhren.

[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 = 7])

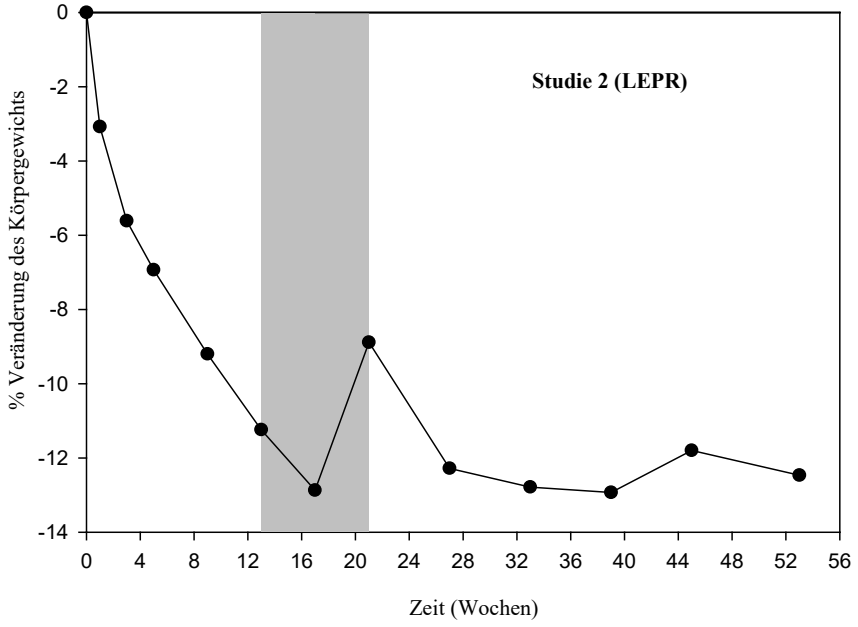

Tabelle 19: Körpergewicht (kg) – Anteil aller Patienten, der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren und der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 18 Jahren, die nach 1 Jahr einen Gewichtsverlust von mindestens 10 % gegenüber Studienbeginn erreichten (Studie 3 [vollständiges Analysekollektiv])

Parameter	Statistik[1]	Patienten ≥ 12 Jahre	BBS ≥ 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 3 [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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 11

In Studie 4 führte eine ca. 52-wöchige Behandlung mit Setmelanotid zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung des BMI-Z-Scores um –5,185 bei Patienten mit durch POMC- oder LEPR-Mangel bedingter Adipositas 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 durch POMC- oder LEPR-Mangel bedingter Adipositas und –14,462 % bei Patienten mit BBS.

In klinischen Studien waren 44 der mit Setmelanotid behandelten Patienten zum Studienbeginn 2 bis 17 Jahre alt (21 Patienten mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel und 33 Patienten mit BBS). Insgesamt waren im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen jüngeren Patienten ähnliche Trends wie bei den untersuchten älteren Patienten festzustellen, wobei 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 betrugen 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.

Es wurde ein populationspharmakokinetisches Modell untersucht, das 410 Teilnehmer in 11 Studien umfasste. Diese Teilnehmer ergaben 7 087 Beobachtungen, von denen 6 847 Proben quantifizierbare Setmelanotid-Konzentrationen aufwiesen. Die PK-Daten stammten überwiegend von 271 Erwachsenen und 87 Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren). Es gab auch 41 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 11 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren. Die Studienpopulation umfasste 166 männliche und 244 weibliche Teilnehmer im Alter von 2 bis 78 Jahren (Mittelwert = 29,7 Jahre) und mit einem Körpergewicht von 17,8 kg bis 246 kg (Mittelwert = 113 kg). Das gepoolte Kollektiv umfasste 329 Teilnehmer mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel, BBS

Fortsetzung der Tabelle

Zeitpunkt	Statistik	Patienten ≥ 12 Jahre
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.

Table 21 BMI-Z-Score – Anteil aller Patienten, Patienten mit durch POMC- und LEPR-Mangel bedingter Adipositas sowie Patienten mit BBS im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die nach 1 Jahr eine Verringerung des BMI-Z-Scores gegenüber dem Studienbeginn um mindestens 0,2 erreichten (Studie 4 [Sicherheitskollektiv])

Parameter	Statistik[1]	Patienten mit POMC oder LEPR (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.

Tabelle 22 Prozentuale Veränderung des BMI von Studienbeginn bis 1 Jahr (Studie 4 [Sicherheitskollektiv])

		Patienten mit POMC oder LEPR (n = 7)	Patienten mit BBS (n = 5)	Gesamt (N = 12)
Parameter	**Statistik**	**%**	**%**	**%**
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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung der Tabelle

		Patienten mit POMC oder LEPR (n = 7)	Patienten mit BBS (n = 5)	Gesamt (N = 12)
Parameter	**Statistik**	**%**	**%**	**%**
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.

oder anderen seltenen genetischen Adipositas verursachenden Erkrankungen (80,2 %) und 81 Teilnehmer ohne POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel, BBS oder andere seltene genetische Adipositas verursachende Erkrankungen (19,8 %); alle Teilnehmer ohne POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel, BBS oder andere seltene genetische Adipositas verursachende Erkrankungen waren Erwachsene.

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 39,9 % (CL/F).

Die PK von Setmelanotid bei Patienten mit BBS war ähnlich wie bei Patienten mit POMC-, PCSK1- und LEPR-Mangel, was darauf hindeutet, dass der Krankheitszustand allein keinen Einfluss auf die PK von Setmelanotid hat.

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 (t½) von Setmelanotid betrug ca. 11 Stunden. Die apparente Gesamtclearance von Setmelanotid im Steady-State nach subkutaner Anwendung von Setmelanotid 3 mg einmal täglich wurde anhand des populationspharmakokinetischen Modells auf 7,15 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 5 mg annähernd linear an.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Setmelanotid wurde bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis 17 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 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, und LEPR-Mangel
Für Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] von 60 – 89 ml/min/1,73 m^2) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30 – 59 ml/min/1,73 m^2) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m^2) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bardet-Biedl-Syndrom
Für Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] von 60 – 89 ml/min/1,73 m^2) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30 – 59 ml/min/1,73 m^2) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m^2) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) 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, Karzinogenität, 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 Herz-

frequenz 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/m^2/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, auf ein karzinogenes Potenzial hinweisender 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

α-{2-[1,2-Distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl}-ω-methoxypoly(oxyethylen)-2000-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 Klarglas 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

10. STAND DER INFORMATION

3. April 2025

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt