

▼ 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 6 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 Dosisesskalation 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 Dosisesskalation 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
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 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 3 zu folgen.

Siehe Tabelle 3
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 4 zu folgen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 2

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
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren		
Wochen 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Wochen 3–5	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 6	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 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

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

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 Dosis-titration fortsetzen.

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

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 Anwendung in der verordneten Dosis wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

Bei Patienten 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 Dosis-titration in Tabelle 5 zu folgen.

Siehe Tabelle 5

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

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

Siehe Tabelle 6

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 Dosis-titration 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 Patienten 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 Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) ist der Dosis-titration in Tabelle 7 zu folgen.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 3

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

titration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Bei Patienten im Alter von 6 bis < 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist der Dosis-titration in Tabelle 8 zu folgen.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 3

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 Dosis-titration 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. Setme-

Tabelle 4 Dosis-titration 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 5 Dosis-titration 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 6 Dosis-titration 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 3–5 (wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 6 (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

lanotid sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche (< 6 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei Kindern unter 6 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.

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 9 dargestellten Spritzenvolumina und Nadelgrößen verwendet werden.

Siehe Tabelle 9

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 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 Prüfungen zu Setmelanotid wurden spontane Peniserektionen berichtet

Tabelle 7 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 8 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 3–5 (wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 6 (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 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

(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.

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

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

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 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 (56 %), Reaktionen an der Injektionsstelle 45 %), Übelkeit (31 %) 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 10

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 (27 %), Jucken an der Injektionsstelle (21 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (13 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (13 %). 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

Tabelle 10 Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauthyperpigmentierung	Pruritus, trockene Haut, Hyperhidrose, Hautverfärbung, Hautläsion, Alopezie	Ephelides, Erythem, Ausschlag, Hautstriae, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Macula, Hautzyste, Dermatitis, Nagelerkrankung, Nagelverfärbung, Ausschlag papulös
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Ermüdung, Asthenie, Schmerz	Brustkorbschmerz, Temperaturintoleranz, Pruritus an der Applikationsstelle, Schüttelfrost, Kältegefühl, Wärmegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Obstipation, abdominale Beschwerden	Zahnfleischverfärbung, Bauch aufgetrieben, Hypersalivation, Flatulenz, Gastroösophageale Refluxerkrankung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Somnolenz, Hyperästhesie, Migräne, Parosmie, Geschmacksstörung, Angst, Stimmungsänderung

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spontane Peniserektion	Erektion erhöht, Störung der sexuellen Erregung, Libido gesteigert	Sexuelle Erregungsstörung der Frau, Beschwerden im Genitalbereich, Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane, genitale Hyperästhesie, Ejakulationsstörung, Libido vermindert
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit	Depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Alpträume
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Melanozytischer Nävus	Dysplastischer Nävus, Augennävus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, Schmerz in einer Extremität	Arthralgie, muskuloskeletale Brustschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Gähnen, Husten, Rhinorrhoe
Augenerkrankungen			Skleraverfärbung, okulärer Ikterus
Gefäßkrankungen		Hitzewallung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	

Injektionsstelle betreffende Ereignisse: Erythem, Pruritus, Ödem, Schmerzen, Verhärtung, blaue Flecken, Reaktion, Schwellung, Blutung, Überempfindlichkeit, Hämatom, Knötchen, Verfärbung, Erosion, Entzündung, Reizung, Wärme, Atrophie, Unbehagen, Trockenheit, Raumforderungen, Hypertrophie, Ausschlag, Narbe, Abszess und Urtikaria.

Hyperpigmentierung

Eine Verdunkelung der Haut wurde bei 56 % 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, Hauthyperpigmentierung, Lentigo solaris, Acanthosis nigricans, Café-au-lait Flecken, melanozytische Hyperplasie, melanozytischer Nävus, Nagelpigmentation, Zahnfleischverfärbung, Pigmentation der Lippe, Zungenverfärbung, Hyperpigmentierung des Zahnfleisches, Mundschleimhautverfärbung und Augennävus.

Gastrointestinale Störungen

Übelkeit und Erbrechen wurden bei 31 % bzw. 12 % 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 20 % bzw. < 8 % 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-Anti-

körper 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 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 112 pädiatrische Patienten (n = 26 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 86 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) waren gegenüber Setmelanotid exponiert, einschließlich 14 pädiatrischer Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel-bedingter Adipositas, die an den pivotalen klinischen Prüfungen teilnahmen (n = 6 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 8 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) und 28 pädiatrische Patienten mit BBS (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.

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: < noch nicht zugewiesen>, 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 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. 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 Dosisstufung 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 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 $\geq 10 \%$ 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 $\geq 25 \%$ gegenüber Studienbeginn (Tabelle 11).

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 12).

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 11 und 12 und Abbildung 1 auf Seite 7

Tabelle 11 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 Nullhypotesentest: Anteil = 5 %

Tabelle 12 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 $\geq 5 \text{ kg}$ (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.

Studie 2 (RM-493-015)

In Studie 2 erreichten 46 % der Patienten mit LEPR-Mangel-bedingter Adipositas den primären Endpunkt mit einer Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$ 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 $\geq 25\%$ gegenüber Studienbeginn (Tabelle 13).

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 14).

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 13 und 14 und Abbildung 2 auf Seite 8

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/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 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 $\geq 10\%$ nach 1 Jahr Behandlung mit Setmelanotid (Tabelle 15). Die Wirkung von IMCIVREE auf das Körper-

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

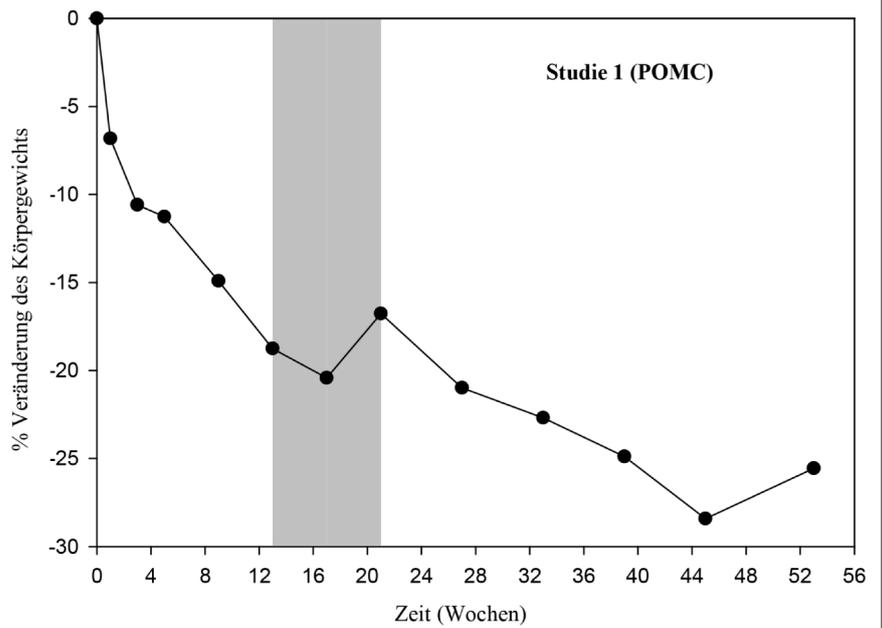


Tabelle 13 Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten, und Anteil von Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des täglichen Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten, in Studie 2

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 Nullhypotesentest: Anteil = 5 %

Tabelle 14 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

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

gewicht war bei Patienten, die vom Prüfer als kognitiv beeinträchtigt eingestuft wurden, ähnlich wie bei Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung.

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 16).

Siehe Tabelle 15 und Tabelle 16 auf Seite 9

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

In klinischen Studien waren 42 der mit Setmelanotid behandelten Patienten zum Studienbeginn 6 bis 17 Jahre alt (14 Patienten mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel und 28 Patienten mit BBS). Insgesamt waren die Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen jüngeren Patienten mit denen der älteren untersuchten Patienten vergleichbar. Es wurden signifikante Abnahmen des BMI nachgewiesen. Bei Patienten, deren Wachstum noch nicht abgeschlossen war, wurden während der Studienphase eine pubertäre Entwicklung und ein Größenwachstum beobachtet, die/das dem Alter angemessen war.

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

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 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 = 7])

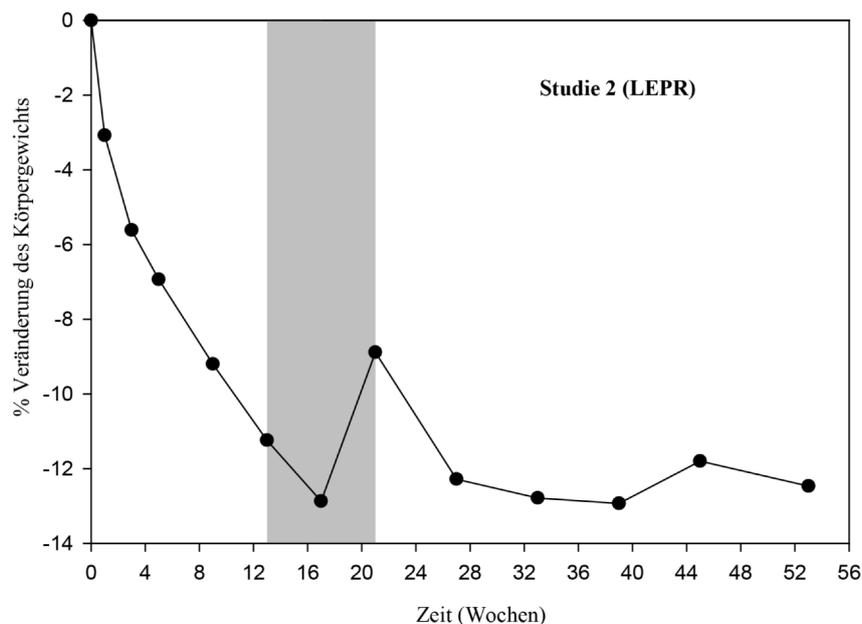


Tabelle 15: Körpergewicht (kg) – Anteil aller Patienten, der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren und der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 18 Jahren, die nach 1 Jahr einen Gewichtsverlust von mindestens 10 % gegenüber Studienbeginn erreichten (Studie 3 [vollständiges Analysekollektiv])

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..

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.

Es wurde ein populationspharmakokinetisches Modell untersucht, das 120 Teilnehmer in 8 Studien umfasste, die ansonsten gesunde Probanden mit Adipositas oder Patienten mit seltenen genetischen, Adipositas verursachenden Erkrankungen waren.

Die Studienpopulation umfasste 51 männliche und 69 weibliche Teilnehmer im Alter von 10 bis 65 Jahren und mit einem Körpergewicht von 55,9 kg bis 209 kg. Im Datenkollektiv waren 4 Kinder im Alter von 10 bis < 12 Jahren und 19 Jugendliche im Alter von 12 bis < 17 Jahren enthalten. In die Studien wurden 29 ansonsten gesunde Probanden mit Adipositas und 91 Patienten mit seltenen genetischen, Adipositas verursachenden Erkrankungen aufgenommen.

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

Tabelle 16: 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
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.

Anwendung von Setmelanotid wurde beim Menschen nicht untersucht. Die Schätzung der interindividuellen Variabilität (VK%) aus dem populationspharmakokinetischen Modell betrug 28,7 % (CL/F), und die intraindividuelle Variabilität betrug 27,6 %.

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 48,7 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 4,86 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 vorgeschlagenen Dosisbereich (1 mg bis 3 mg) annähernd linear an.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Setmelanotid wurde bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 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 6 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 m²) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30–59 ml/min/1,73 m²) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 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).

Bardet-Biedl-Syndrom

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 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).

Leberfunktionsstörung

Setmelanotid ist in Leberzellen von Menschen, Ratten und Affen stabil; daher wurden keine Studien unter Beteiligung von Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. IMCIVREE 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 Mischweinen 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, 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)phosphoxy]ethylcarbonyl}-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

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

10. STAND DER INFORMATION

18. März 2023

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt