

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMCIVREE 10 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 10 mg di setmelanotide.

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

Eccipiente(i) con effetti noti

1 mL di soluzione contiene 10 mg di alcol benzilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IMCIVREE è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

IMCIVREE deve essere prescritto e supervisionato da un medico esperto nell'obesità con eziologia genetica sottostante.

Posologia

Deficit di POMC, compreso PCSK1, e deficit di LEPR

Popolazione adulta e bambini di età superiore a 12 anni

Per gli adulti e i bambini di età compresa tra 12 e 17 anni, la dose iniziale è di 1 mg una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea per 2 settimane. Dopo 2 settimane, nel caso in cui setmelanotide sia ben tollerato (vedere paragrafo 4.4), la dose può essere aumentata a 2 mg una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea (Tabella 1). Qualora l'aumento della dose non sia tollerato, i pazienti possono continuare ad assumere la dose da 1 mg una volta al giorno.

Nei pazienti adulti, la dose può essere aumentata a 2,5 mg una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea, se si desidera un ulteriore calo ponderale. Qualora la dose da 2,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata, la dose può essere aumentata a 3 mg una volta al giorno (Tabella 1).

Nei pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni, se il peso rimane sopra il 90° percentile con l'iniezione sottocutanea da 2 mg una volta al giorno e si desidera un ulteriore calo ponderale, la dose può essere aumentata a 2,5 mg fino a una dose massima di 3 mg una volta al giorno (Tabella 1).

Tabella 1. Modifiche graduali della dose negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 12 anni

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

Popolazione pediatrica (bambini di età compresa tra 6 e <12 anni)

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

Tabella 2. Modifiche graduali della dose per pazienti pediatrici da 6 a <12 anni

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Pazienti da 6 a <12 anni		
Settimane 1-2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimane 3-5	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 6 e successive	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2,5 mg una volta al giorno	0,25 mL una volta al giorno

Il medico prescrittore deve valutare periodicamente la risposta alla terapia con setmelanotide. Nei bambini in crescita, deve essere valutato l'impatto di un calo ponderale sulla crescita e sullo sviluppo cognitivo (vedere paragrafo 4.4).

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

Sindrome di Bardet-Biedl

Popolazione adulta e bambini di età superiore ai 16 anni

Per gli adulti e i bambini di età compresa tra 16 e 17 anni, devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Modifiche graduali della dose negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 16 anni

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

Qualora la dose iniziale da 2 mg non sia tollerata, ridurre la dose a 1 mg (0,1 mL) una volta al giorno. Qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

Dopo la dose iniziale, qualora una dose successiva non sia tollerata, ridurre la dose al livello di dose precedente. Qualora la dose ridotta sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

Popolazione pediatrica (bambini di età compresa tra 6 e <16 anni)

Per i pazienti di età compresa tra 6 e <16 anni, devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 4.

Tabella 4. Modifiche graduali della dose per pazienti pediatrici da 6 a <16 anni

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

Qualora la dose iniziale da 1 mg non sia tollerata, ridurre la dose a 0,5 mg (0,05 mL) una volta al giorno. Qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia tollerata, aumentare la dose a 1 mg una volta al giorno e proseguire con le modifiche graduali della dose.

Dopo la dose iniziale, qualora una dose successiva non sia tollerata, ridurre la dose al livello di dose precedente. Qualora la dose ridotta sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

Il medico prescrittore deve valutare periodicamente la risposta alla terapia con setmelanotide. Nei bambini in crescita, deve essere valutato l'impatto di un calo ponderale sulla crescita e sullo sviluppo cognitivo (vedere paragrafo 4.4).

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

Dose saltata

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Deficit di POMC, compreso PCSK1, e deficit di LEPR

Per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2), non sono necessari aggiustamenti della dose.

Per gli adulti e i bambini di età compresa tra 12 e 17 anni con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2), devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 5.

Tabella 5. Modifiche graduali della dose negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 12 anni con compromissione renale severa

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

Qualora la dose iniziale da 0,5 mg non sia tollerata, ridurre la dose a 0,25 mg (0,025 mL) una volta al giorno. Qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

Dopo la dose iniziale, qualora una dose successiva non sia tollerata, ridurre la dose al livello di dose precedente. Qualora la dose ridotta sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

Per i pazienti di età compresa tra 6 e <12 anni con compromissione renale severa, devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 6.

Tabella 6. Modifiche graduali della dose per pazienti pediatrici da 6 a <12 anni con compromissione renale severa

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	0,25 mg una volta al giorno	0,025 mL una volta al giorno
Settimane 3-5 (qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 6 e successive (qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno

Qualora la dose iniziale da 0,25 mg non sia tollerata, il trattamento deve essere interrotto.

Dopo la dose iniziale, qualora una dose successiva non sia tollerata, ridurre la dose al livello di dose precedente. Qualora la dose ridotta sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

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

Sindrome di Bardet-Biedl

Per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2), non sono necessari adattamenti della dose.

Per gli adulti e i bambini di età compresa tra 16 e 17 anni con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2), devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 7.

Tabella 7. Modifiche graduali della dose negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 16 anni con compromissione renale severa

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

Qualora la dose iniziale da 0,5 mg non sia tollerata, ridurre la dose a 0,25 mg (0,025 mL) una volta al giorno. Qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

Dopo la dose iniziale, qualora una dose successiva non sia tollerata, ridurre la dose al livello di dose precedente. Qualora la dose ridotta sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

Per i pazienti di età compresa tra 6 e <16 anni con compromissione renale severa, devono essere seguite le modifiche graduali della dose riportate nella Tabella 8.

Tabella 8. Modifiche graduali della dose per pazienti pediatrici da 6 a <16 anni con compromissione renale severa

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Settimane 1-2	0,25 mg una volta al giorno	0,025 mL una volta al giorno
Settimane 3-5 (qualora la dose da 0,25 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimana 6 e successive (qualora la dose da 0,5 mg una volta al giorno sia ben tollerata)	1 mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 1 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2 mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno

Qualora la dose iniziale da 0,25 mg non sia tollerata, il trattamento deve essere interrotto.

Dopo la dose iniziale, qualora una dose successiva non sia tollerata, ridurre la dose al livello di dose precedente. Qualora la dose ridotta sia tollerata, proseguire con le modifiche graduali della dose.

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica (<6 anni)

La sicurezza e l'efficacia di setmelanotide nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

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

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

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

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

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

Setmelanotide deve essere somministrato utilizzando siringhe con i volumi e le dimensioni degli aghi indicati nella Tabella 9.

Tabella 9. Dimensioni delle siringhe e degli aghi per la somministrazione, per dose di setmelanotide

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

Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla manipolazione di IMCIVREE.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio della cute

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

Monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa

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

Erezione prolungata del pene

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

Depressione

Nelle sperimentazioni cliniche, è stata segnalata depressione nei pazienti trattati con setmelanotide (vedere paragrafo 4.8).

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

Popolazione pediatrica

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

Eccipienti

Alcol benzilico

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

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

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

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

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

Allattamento

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

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

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

Fertilità

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

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

IMCIVREE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono disturbi da iperpigmentazione (56%), reazioni in sede di iniezione (45%), nausea (31%) e cefalea (20%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza, in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 10. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza		
	Molto comune	Comune	Non comune
patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	iperpigmentazione cutanea	prurigine, cute secca, iperidrosi, alterazione del colore della pelle, lesione cutanea, alopecia	efelidi, eritema, eruzione cutanea, strie cutanee, cambiamento del colore dei capelli, lentigo, macula, cisti del derma, dermatite, patologia delle unghie, alterazione del colore delle unghie, eruzione cutanea papulare
patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	reazioni in sede di iniezione	stanchezza, astenia, dolore	dolore toracico, intolleranza alla temperatura, prurigine in sede di applicazione, brividi, sensazione di freddo, sensazione di caldo
patologie gastrointestinali	nausea, vomito	diarrea, dolore addominale, bocca secca, dispepsia, stipsi, fastidio addominale	alterazione del colore delle gengive, distensione dell'addome, ipersecrezione salivare, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo
patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiro	sonnolenza, iperestesia, emicrania, parosmia, disgeusia, ansia, umore alterato
patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	erezione spontanea del pene	erezione aumentata, alterazione dell'eccitazione sessuale, libido aumentata	disturbo dell'eccitazione sessuale femminile, fastidio genitale, patologia genitale femminile,

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza		
	Molto comune	Comune	Non comune
			iperestesia genitale, disturbo dell'eiaculazione, libido diminuita
disturbi psichiatrici		depressione, insonnia	umore depresso, disturbo del sonno, incubo
tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)		nevo melanocitico	nevo displastico, nevi oculari
patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore dorsale, mialgia, spasmi muscolari, dolore a un arto	artralgia, dolore toracico muscoloscheletrico
patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			sbadigli, tosse, rinorrea
patologie dell'occhio			alterazione del colore della sclera, ittero oculare
patologie vascolari		vampata di calore	
patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Si sono verificate reazioni in sede di iniezione nel 45% dei pazienti trattati con setmelanotide. Le reazioni in sede di iniezione più comuni sono state: eritema in sede di iniezione (27%), prurito in sede di iniezione (21%), indurimento in sede di iniezione (13%) e dolore in sede di iniezione (13%). Tali reazioni sono state solitamente lievi, di breve durata, e non sono peggiorate né hanno comportato un'interruzione della terapia. Le reazioni in sede di iniezione comprendono eventi connessi alla sede di iniezione, come eritema, prurito, edema, dolore, indurimento, lividura, reazione, gonfiore, emorragia, ipersensibilità, ematoma, nodulo, colorazione anormale, erosione, infiammazione, irritazione, calore, atrofia, fastidio, secchezza, massa, ipertrofia, eruzione cutanea, cicatrice, ascesso e orticaria.

Iperpigmentazione

È stato osservato scurimento della cute nel 56% dei pazienti trattati con setmelanotide. Questa reazione, in genere, si è verificata nell'arco di 2-3 settimane dall'inizio della terapia, si è protratta per tutta la durata del trattamento e si è risolta interrompendo il trattamento. Questo scurimento della pelle è dovuto alla stimolazione del recettore MC1. I disturbi da iperpigmentazione comprendono: iperpigmentazione cutanea, alterazione del colore della pelle, efelidi, cambiamento del colore dei capelli, lentiggine, macula, alterazione del colore delle unghie, melanosiderma, disturbo della pigmentazione, ipopigmentazione cutanea, lentiggine solare, acantosi nigricans, macchie caffelatte, iperplasia melanocitica, nevo melanocitico, pigmentazione ungueale, alterazione del colore delle gengive, pigmentazione delle labbra, alterazione del colore della lingua, iperpigmentazione gengivale, alterazione del colore della mucosa orale e nevo oculare.

Disturbi gastrointestinali

Sono stati segnalati nausea e vomito rispettivamente nel 31% e nel 12% dei pazienti trattati con setmelanotide. In genere, la nausea e il vomito sono comparsi all'inizio della terapia (entro il primo mese), sono stati lievi e non hanno comportato interruzione della terapia. Questi effetti sono stati transitori e non hanno avuto alcun impatto sul rispetto delle somministrazioni giornaliere.

raccomandate.

Erezioni del pene

Sono state segnalate erezione spontanea del pene ed erezione persistente rispettivamente nel 20% e nell'8% dei pazienti di sesso maschile trattati con setmelanotide; nessuno di questi pazienti ha segnalato erezioni prolungate (superiori alle 4 ore) con necessità di una valutazione medica urgente (vedere paragrafo 4.4). Questo effetto può essere dovuto alla stimolazione neurale del recettore della melanocortina-4 (MC4).

Immunogenicità

In virtù delle proprietà potenzialmente immunogene dei medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi in seguito al trattamento con setmelanotide. Non è stato osservato alcun calo repentino delle concentrazioni di setmelanotide che suggerirebbe la presenza di anticorpi anti-farmaco. Nelle sperimentazioni cliniche (RM-493-012 e RM-493-015), il tasso di pazienti adulti e pediatrici con deficit di POMC o LEPR che sono risultati positivi agli anticorpi contro setmelanotide è stato del 68% (19 su 28), e il 32% è risultato negativo. Il 68% dei pazienti risultato positivo agli anticorpi contro setmelanotide si è rivelato inconcludente nel test di conferma relativo ai suddetti anticorpi.

Circa il 13% dei pazienti adulti e pediatrici con deficit di LEPR (3 pazienti) ha confermato la positività agli anticorpi contro alfa-MSH che sono stati classificati a basso titolo e non persistenti. Di questi 3 pazienti (13%), 2 sono risultati positivi in seguito al trattamento con IMCIVREE e 1 era positivo prima del trattamento. In nessuno dei pazienti con deficit di POMC è stata rilevata la presenza di anticorpi contro alfa-MSH.

In un paziente pediatrico con BBS di età ≥ 12 anni è stata confermata la positività agli anticorpi anti-farmaco contro setmelanotide a titolo molto basso.

Popolazione pediatrica

Complessivamente sono stati esposti a setmelanotide 112 pazienti pediatrici (n = 26 di età compresa tra 6 e <12 anni, n = 86 di età compresa tra 12 e <18 anni), tra cui 14 pazienti pediatrici con obesità da deficit di POMC o LEPR che hanno partecipato alle sperimentazioni cliniche principali (n = 6 di età compresa tra 6 e <12 anni, n = 8 di età compresa tra 12 e <18 anni) e 28 pazienti pediatrici con BBS (n = 8 di età compresa tra 6 e <12 anni, n = 20 di età compresa tra 12 e <18 anni). La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse sono state simili nelle popolazioni adulte e pediatriche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata, codice ATC: A08AA12

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Pigmentazione cutanea

Setmelanotide è un agonista selettivo del recettore MC4 con un'attività inferiore sul recettore della melanocortina-1 (MC1). Il recettore MC1 è espresso sui melanociti, e l'attivazione di questo recettore determina un accumulo di melanina e un aumento della pigmentazione cutanea indipendentemente dalla luce ultravioletta (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Efficacia e sicurezza clinica

Deficit di POMC, compreso PCSK1, e deficit di LEPR

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

- lo Studio 1 (RM-493-012) ha arruolato pazienti di età pari o superiore ai 6 anni con obesità da deficit di POMC (compreso PCSK1) confermata geneticamente;
- lo Studio 2 (RM-493-015) ha arruolato pazienti di età pari o superiore ai 6 anni con obesità da deficit di LEPR confermata geneticamente.

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

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

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

Studio 1 (RM-493-012)

Nello Studio 1, l'80% dei pazienti con obesità da deficit di POMC ha raggiunto l'endpoint primario, ottenendo un calo ponderale $\geq 10\%$ dopo 1 anno di trattamento con setmelanotide e il 50% dei pazienti con obesità da deficit di POMC ha raggiunto un miglioramento predefinito clinicamente significativo $\geq 25\%$ nel punteggio dei livelli di fame dal basale a 1 anno (Tabella 11).

Nello Studio 1, sono state riportate diminuzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti dal basale per il peso corporeo pari al 25,6%. Le variazioni nei livelli di fame sono state valutate utilizzando un questionario per i pazienti e per chi li assiste, compilato quotidianamente, riguardante i "massimi livelli di fame nelle ultime 24 ore" a 1 anno per i pazienti

≥12 anni di età. In riferimento allo Studio 1 (Tabella 12), sono state riportate diminuzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti dal basale per i livelli di fame come media settimanale nelle ultime 24 ore pari al 27,1%.

Quando il trattamento con setmelanotide è stato sospeso nei pazienti che mostravano un calo ponderale durante le 10 settimane del periodo in aperto, questi pazienti sono aumentati di peso (Figura 1) e i punteggi medi dei livelli di fame sono aumentati rispetto alle 4 settimane di trattamento con placebo.

Tabella 11. Percentuale di pazienti che hanno ottenuto almeno il 10% di calo ponderale e percentuale di pazienti che hanno raggiunto almeno il 25% di miglioramento dei livelli di fame quotidiana dal basale a 1 anno nello Studio 1

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

Nota: la serie di analisi comprende i pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio e hanno avuto almeno 1 valutazione al basale.
¹ Ottenuto col metodo (esatto) Clopper-Pearson
² Test dell'ipotesi nulla: proporzione = 5%

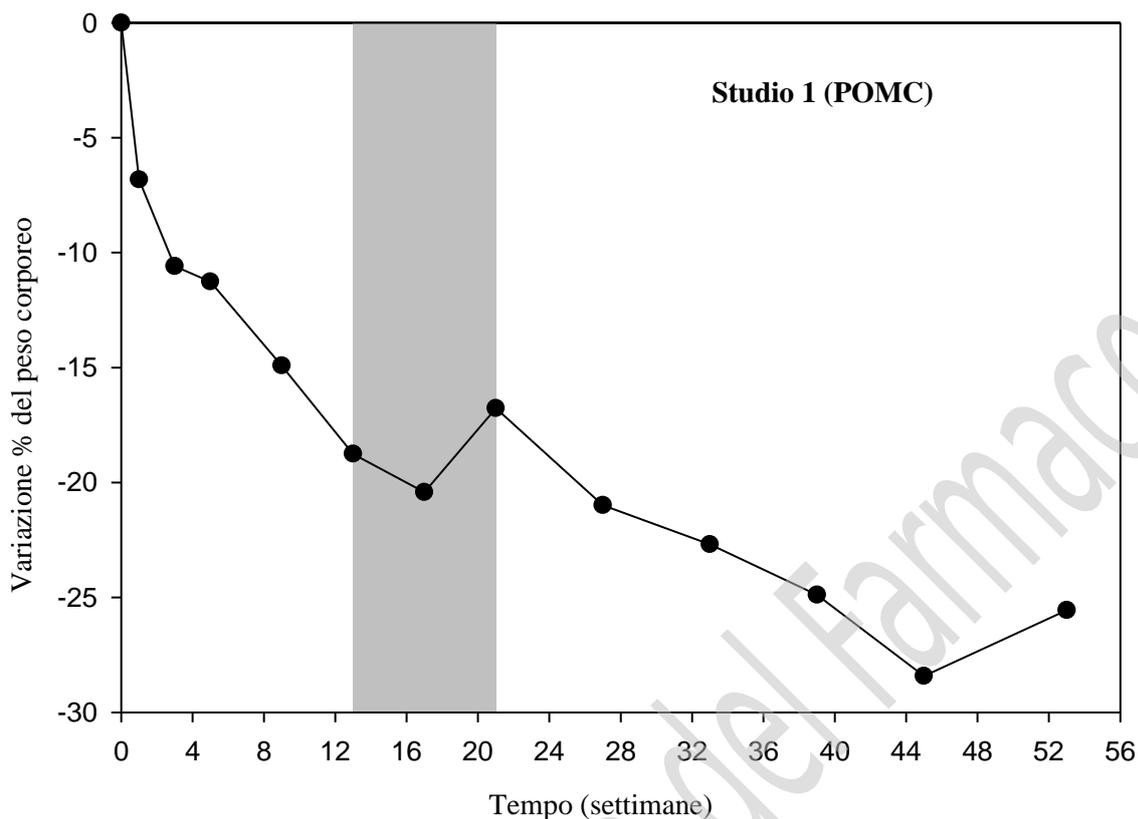
Tabella 12. Variazione percentuale dal basale nel peso e nei livelli di fame a 1 anno nello Studio 1

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

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

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

Figura 1. Variazione percentuale del peso corporeo per visita dal basale (Studio 1 [N = 9])



Studio 2 (RM-493-015)

Nello Studio 2, il 46% dei pazienti con obesità da deficit di LEPR ha raggiunto l'endpoint primario, ottenendo un calo ponderale $\geq 10\%$ dopo 1 anno di trattamento con setmelanotide e il 73% dei pazienti con obesità da deficit di LEPR ha raggiunto un miglioramento predefinito clinicamente significativo $\geq 25\%$ nel punteggio dei livelli di fame dal basale a 1 anno (Tabella 13).

Nello Studio 2, sono state riportate diminuzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti dal basale per il peso corporeo pari al 12,5%. Le variazioni nei livelli di fame sono state valutate utilizzando un questionario per i pazienti e per chi li assiste, compilato quotidianamente, riguardante i "massimi livelli di fame nelle ultime 24 ore" a 1 anno per i pazienti ≥ 12 anni di età. In riferimento allo Studio 2 (Tabella 14), sono state riportate diminuzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti dal basale per i livelli di fame come media settimanale nelle ultime 24 ore pari al 43,7%.

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

Tabella 13. Percentuale di pazienti che hanno ottenuto almeno il 10% di calo ponderale e percentuale di pazienti che hanno raggiunto almeno il 25% di miglioramento dei livelli di fame quotidiana dal basale a 1 anno nello Studio 2

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

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

1 Ottenuto col metodo (esatto) Clopper-Pearson

2 Test dell'ipotesi nulla: proporzione = 5%

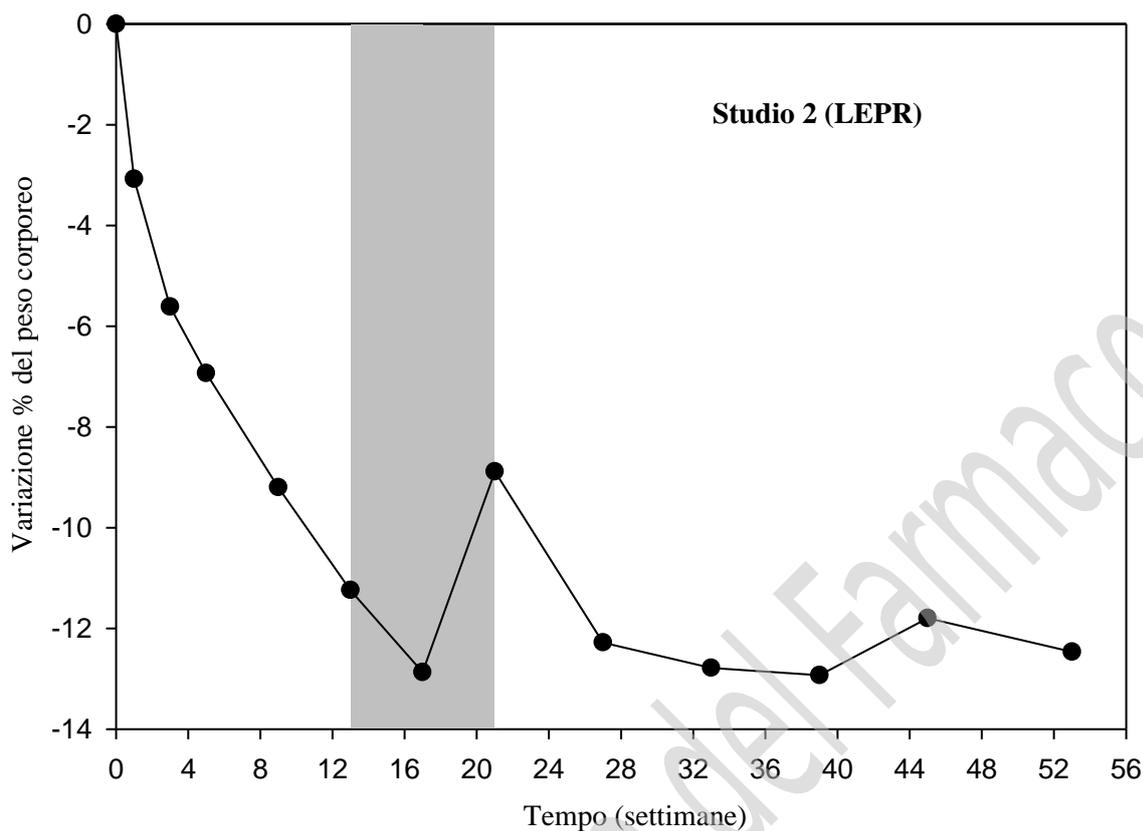
Tabella 14. Variazione percentuale dal basale nel peso e nei livelli di fame a 1 anno nello Studio 2

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

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

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

Figura 2. Variazione percentuale del peso corporeo per visita dal basale (Studio 2 [N = 7])



Sindrome di Bardet-Biedl

Studio 3 (RM-493-023)

La sicurezza e l'efficacia di IMCIVREE per il trattamento di pazienti di età pari o superiore ai 6 anni con obesità dovuta a BBS sono state valutate in uno studio clinico di 1 anno con periodo controllato con placebo di 14 settimane (Studio 3 [RM-493-023]). Lo studio ha arruolato pazienti di età pari o superiore ai 6 anni con obesità e BBS. I pazienti adulti presentavano un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m². I pazienti pediatrici presentavano invece un BMI $\geq 97^{\circ}$ percentile per età e sesso in base a valutazioni con i grafici di crescita.

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

Nello Studio 3, il 35,7% dei pazienti con BBS di età ≥ 12 anni e il 46,7% dei pazienti con BBS di età ≥ 18 anni hanno raggiunto l'obiettivo primario, ottenendo un calo ponderale $\geq 10\%$ dopo 1 anno di trattamento con setmelanotide (Tabella 15). L'effetto di IMCIVREE sul peso corporeo nei pazienti con compromissione cognitiva secondo la valutazione dello sperimentatore è risultato simile a quello nei pazienti senza compromissione cognitiva.

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

I pazienti di età pari o superiore ai 12 anni in grado di riferire in autonomia la propria fame hanno registrato la fame massima giornaliera in un diario, la quale è stata successivamente valutata tramite l'item 2 del questionario sulla fame giornaliera. La fame è stata valutata su una scala a 11 punti, da 0 ("per niente affamato/a") a 10 ("il più affamato/a possibile"). Nello Studio 3 sono state riferite riduzioni percentuali medie statisticamente significative e clinicamente rilevanti del punteggio relativo a fame massima/peggiore dal basale a 1 anno pari al 30,5% (Tabella 16).

Tabella 15. Peso corporeo (kg) – percentuale di tutti i pazienti, di pazienti con BBS di età ≥ 12 anni e di pazienti con BBS di età ≥ 18 anni che hanno ottenuto un calo ponderale almeno del 10% dal basale a 1 anno (Studio 3 [Full Analysis Set])

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

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

Tabella 16. Punteggi relativi alla fame giornaliera – variazione dal basale a 1 anno in tutti i pazienti e nei pazienti con BBS di età ≥ 12 anni (Studio 3 [Full Analysis Set])

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, 42 dei pazienti trattati con setmelanotide avevano un'età compresa tra i 6 e i

17 anni al basale (14 pazienti con deficit di POMC, PCSK1 o LEPR e 28 pazienti con BBS). Nel complesso, l'efficacia e la sicurezza in questi pazienti più giovani sono risultate simili ai dati relativi ai pazienti più anziani studiati. Sono state dimostrate diminuzioni significative dell'IMC. Nei pazienti che non avevano ancora completato la crescita, durante il periodo di studio sono stati osservati una progressione nello sviluppo puberale e un aumento dell'altezza adeguati.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

È stato condotto un modello farmacocinetico di popolazione composto da 120 soggetti in 8 studi su volontari con obesità altrimenti sani o pazienti affetti da rare malattie genetiche dell'obesità. La popolazione in studio era costituita da 51 maschi e 69 femmine con età compresa tra 10 e 65 anni e peso compreso tra 55,9 e 209 kg. Nella popolazione in studio vi erano 4 bambini di età compresa tra 10 e <12 anni e 19 adolescenti di età compresa tra 12 e <17 anni. Gli studi hanno arruolato 29 volontari con obesità altrimenti sani e 91 pazienti affetti da rare malattie genetiche dell'obesità.

Assorbimento

A seguito di un'iniezione sottocutanea di setmelanotide, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di setmelanotide sono aumentate lentamente, raggiungendo le concentrazioni massime a un t_{max} mediano di 8,0 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta dopo una somministrazione sottocutanea di setmelanotide non è stata studiata nell'uomo. La stima della variabilità interindividuale (CV %) tratta dal modello PK di popolazione è stata del 28,7% (clearance orale apparente, CL/F) e la variabilità intraindividuale è stata del 27,6%.

La PK di setmelanotide in pazienti con BBS è risultata simile a quella ottenuta nella popolazione di pazienti con deficit di POMC, PCSK1 e LEPR, a suggerire che lo stato di malattia da solo non influisce sulla PK di setmelanotide.

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione di setmelanotide dopo una somministrazione sottocutanea di 3 mg una volta al giorno è stato stimato dal modello PK di popolazione in 48,7 L. Il legame di setmelanotide alle proteine plasmatiche umane è pari al 79,1%.

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'emivita di eliminazione effettiva ($t_{1/2}$) di setmelanotide è stata di circa 11 ore. La clearance totale apparente allo stato stazionario di setmelanotide dopo una somministrazione sottocutanea di 3 mg una volta al giorno è stata stimata dal modello PK di popolazione in 4,86 L/h.

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

Linearità/Non linearità

L'AUC e la C_{max} di setmelanotide sono aumentate in modo approssimativamente lineare con la dose dopo la somministrazione sottocutanea di dosi multiple nell'intervallo di dosi proposto (1-3 mg).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Setmelanotide è stato esaminato in pazienti pediatrici (di età compresa tra i 6 e i 17 anni). Le simulazioni tratte dalle analisi PK della popolazione suggeriscono un'esposizione leggermente più elevata nei pazienti più giovani (che hanno anche un peso corporeo inferiore) e offrono supporto al regime posologico nei pazienti di età pari o superiore a 6 anni.

Popolazione anziana

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

Compromissione renale

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

Deficit di POMC, compreso PCSK1, e deficit di LEPR

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

Sindrome di Bardet-Biedl

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

Compromissione epatica

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

Peso corporeo

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

Genere

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Diversamente dai primati, nei ratti e nei mini-pig sono stati osservati effetti cardiovascolari variabili, quali frequenza cardiaca e pressione arteriosa aumentate. La ragione alla base di queste differenze tra le specie non è ancora chiara. Nel ratto, gli effetti dose-dipendenti di setmelanotide sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa sono stati collegati a un aumento del tono simpatico e si è constatato che diminuiscono progressivamente a seguito di dosi giornaliere ripetute.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

N-(carbonil-metossipoli-etilenglicole-2000)-1,2-distearoil-glicero-3-fosfoetanolamina sale sodico (mPEG-2000-DSPE)

Carmellosio sodico
Mannitolo
Fenolo
Alcol benzilico
Disodio edetato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo il primo utilizzo

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

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni:

- 1 flaconcino multidose.
- 10 flaconcini multidose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Nel caso in cui IMCIVREE sia esposto a temperature >30 °C, deve essere gettato via e non deve essere utilizzato.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Recipharm Monts S.A.S.
18 Rue De Montbazon
Monts
37260
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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