

**IMCIVREE**

**אימסיברי**

**SOLUTION FOR INJECTION**

מרכיב פעיל : setmelanotide

הריני להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר עודכנו:

התוויה מאושרת :

IMCIVREE is indicated for the treatment of obesity and the control of hunger associated with genetically confirmed Bardet-Biedl syndrome (BBS), loss-of-function biallelic pro-opiomelanocortin (POMC), including PCSK1, deficiency or biallelic leptin receptor (LEPR) deficiency in adults and children 6-2 years of age and above.

להלן העדכונים בעלון לרופא לאור הרחבת גיל המטופלים (מסומנים באדום):

**4.2 Posology and method of administration**

[...]

**Table 2 Dose titration for paediatric patients from 6 to <12 years of age**

Week	Daily dose	Volume to be injected
<i>Patients from 6 to &lt;12 years of age</i>		
Weeks 1 - 2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Weeks 3 - <u>5</u>	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week <u>6-5</u> and onward	2 mg once daily	0.2 ml once daily
If clinical response is insufficient and 2 mg dose once daily is well tolerated	2.5 mg once daily	0.25 ml once daily

Paediatric population (children aged 2 to <6 years)

For patients aged 2 to <6 years, the dose titration in Table 3 should be followed.

For patients aged 2 to <6 years, the starting dose is a 0.5 mg once daily subcutaneous injection for 2 weeks. If the 0.5 mg starting dose is not tolerated, reduce to 0.25 mg (0.025 ml) once daily.

**Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

If the 0.25 mg once daily dose is tolerated, continue dose titration.

**Table 3 Dose titration for paediatric patients from 2 to <6 years of age**

<u>Patient weight/treatment week</u>	<u>Daily dose</u>	<u>Volume to be injected</u>
<b>&lt;20 kg</b>		
<u>Week 1 and onward</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<b>20-&lt;30 kg</b>		
<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<u>Week 3 and onward (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<b>30-&lt;40 kg</b>		
<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<u>Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<u>Week 5 and onward (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1.5 mg once daily</u>	<u>0.15 ml once daily</u>
<b>≥40 kg</b>		
<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<u>Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<u>Weeks 5-6 (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1.5 mg once daily</u>	<u>0.15 ml once daily</u>
<u>Weeks 7-8 (if clinical response is insufficient and 1.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>2 mg once daily</u>	<u>0.2 ml once daily</u>
<u>Week 9 and onward (if clinical response is insufficient and 2 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>2.5 mg once daily</u>	<u>0.25 ml once daily</u>

[...]

***Bardet-Biedl Syndrome***

[...]

***Paediatric population (children aged 2 to <6 years)***

For patients aged 2 to <6 years, the dose titration in Table 6 should be followed.

For patients aged 2 to <6 years, the starting dose is a 0.5 mg once daily subcutaneous injection for 2 weeks. If the 0.5 mg starting dose is not tolerated, reduce to 0.25 mg (0.025 ml) once daily. If the 0.25 mg once daily dose is tolerated, continue dose titration.

**Table 6 Dose titration for paediatric patients from 2 to <6 years of age**

<u>Patient weight/treatment week</u>	<u>Daily dose</u>	<u>Volume to be injected</u>
<b>&lt;20 kg</b>		
<u>Week 1 and onward</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<b>20-&lt;30 kg</b>		

**Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<u>Week 3 and onward (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<b>30-&lt;40 kg</b>		
<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<u>Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<u>Week 5 and onward (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1.5 mg once daily</u>	<u>0.15 ml once daily</u>
<b>≥40 kg</b>		
<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<u>Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<u>Weeks 5-6 (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1.5 mg once daily</u>	<u>0.15 ml once daily</u>
<u>Weeks 7-8 (if clinical response is insufficient and 1.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>2 mg once daily</u>	<u>0.2 ml once daily</u>
<u>Week 9 and onward (if clinical response is insufficient and 2 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>2.5 mg once daily</u>	<u>0.25 ml once daily</u>

[...]

## Special populations

### Renal impairment

*POMC, including PCSK1, deficiency and LEPR deficiency*

For adults and children 2 to 17 years of age

For patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2), no dose adjustments are necessary.

[...]

**Table 6-8 Dose titration for paediatric patients from 6 to <12 years of age with severe renal impairment**

<b>Week</b>	<b>Daily dose</b>	<b>Volume to be injected</b>
Weeks 1 - 2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Weeks 3- <del>5</del> <u>4</u> (if 0.25 mg dose once daily is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week <del>6</del> <u>5</u> and onward (if 0.5 mg once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
If clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated	2 mg once daily	0.2 ml once daily

### **Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

[...]

Setmelanotide has not been studied in patients aged 2 to <6 years of age with severe renal impairment. Dose titration should be guided by tolerability (Table 9) and patients should be monitored closely.

**Table 9 Dose titration for paediatric patients from 2 to <6 years of age with severe renal impairment**

<u>Patient weight/treatment week</u>	<u>Daily dose</u>	<u>Volume to be injected</u>
<b>&lt;20 kg</b>		
<u>Week 1 and onward</u>	<u>0.25 mg once daily</u>	<u>0.025 ml once daily</u>
<b>20-&lt;30 kg</b>		
<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.25 mg once daily</u>	<u>0.025 ml once daily</u>
<u>Week 3 and onward (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose is well tolerated)</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<b>30-&lt;40 kg</b>		
<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.25 mg once daily</u>	<u>0.025 ml once daily</u>
<u>Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<u>Week 5 and onward (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<b>&gt;40 kg</b>		
<u>Weeks 1-2</u>	<u>0.25 mg once daily</u>	<u>0.025 ml once daily</u>
<u>Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>0.5 mg once daily</u>	<u>0.05 ml once daily</u>
<u>Weeks 5-6 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<u>Weeks 7 and onward (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1.5 mg once daily</u>	<u>0.15 ml once daily</u>

If the 0.25 mg starting dose is not tolerated, treatment should be discontinued.

Following the starting dose, if a subsequent dose is not tolerated, reduce to the previous dose level. If the reduced dose is tolerated, continue dose titration.

Setmelanotide has not been studied in patients with end-stage renal disease. Setmelanotide should not be administered to patients with end-stage renal disease (see section 5.2).

*Bardet-Biedl Syndrome*

For adults and children 2 to 17 years of age ~~For patients~~ with mild or moderate renal impairment (see section 5.2), no dose adjustments are necessary.

[...]

**Table 8-11 Dose titration for paediatric patients from 6 to <16 years of age with severe renal impairment**

<b>Week</b>	<b>Daily dose</b>	<b>Volume to be injected</b>
-------------	-------------------	------------------------------

Medison Pharma Ltd.

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

Weeks 1-2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Weeks 3-5 <sup>4</sup> (if 0.25 mg dose once daily is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 6 <sup>5</sup> and onward (if 0.5 mg once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
If clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated	2 mg once daily	0.2 ml once daily

If the 0.25 mg starting dose is not tolerated, treatment should be discontinued.

Following the starting dose, if a subsequent dose is not tolerated, reduce to the previous dose level. If the reduced dose is tolerated, continue dose titration.

Setmelanotide has not been studied in patients aged 2 to <6 years of age with severe renal impairment. Dose titration should be guided by tolerability (Table 12) and patients should be monitored closely.

**Table 12 Dose titration for paediatric patients from 2 to <6 years of age with severe renal impairment**

<b>Patient weight/treatment week</b>	<b>Daily dose</b>	<b>Volume to be injected</b>
<b>&lt;20 kg</b>		
Week 1 and onward	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
<b>20-&lt;30 kg</b>		
Weeks 1-2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Week 3 and onward (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
<b>30-&lt;40 kg</b>		
Weeks 1-2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose once daily is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 5 and onward (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
<b>≥40 kg</b>		
Weeks 1-2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose once daily is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Weeks 5-6 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Weeks 7 and onward (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily

If the 0.25 mg starting dose is not tolerated, treatment should be discontinued.

Following the starting dose, if a subsequent dose is not tolerated, reduce to the previous dose level. If the reduced dose is tolerated, continue dose titration.

[...]

Paediatric population (<6-2 years)

**Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

The safety and efficacy of setmelanotide in children less than ~~6~~2 years of age has not yet been established. No data are available.

[...]

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

##### Excipients

##### *Benzyl alcohol*

This medicinal product contains 10 mg benzyl alcohol in each ml. Benzyl alcohol may cause allergic reactions.

There is an increased risk due to accumulation of benzyl alcohol in young children (less than 3 years old). Patients aged 2 years old should be monitored for any sign of metabolic acidosis (tachycardia, rapid breathing, confusion) while under treatment.

[...]

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions are hyperpigmentation disorders (~~5~~667%), injection site reactions (~~45~~46%), nausea (~~31~~36%), and headache (20%).

[...]

#### **Table ~~10-14~~ Adverse reactions**

##### **Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

MedDRA System organ class	Frequency		
	Very common	Common	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	<del>Skin</del> <del>Hyperpigmentation disorders<sup>a</sup></del>	<del>Pruritus</del> Pruritis, <del>rash,</del> dry skin, <del>hyperhidrosis,</del> <del>skin discolouration,</del> skin lesion, alopecia	<del>Ephelides,</del> <del>erythema,</del> <del>Erythema,</del> <del>rash,</del> skin striae, <del>hair colour changes,</del> <del>lentigo,</del> <del>macule,</del> <del>dermal cyst,</del> <del>dermatitis,</del> <del>nail disorder,</del> <del>nail discolouration,</del> <del>rash papular</del> hyperhidrosis, <del>lipodystrophy acquired,</del> <del>urticaria,</del> <del>skin exfoliation</del>
General disorders and administrative site conditions	<del>Injection site reactions<sup>a</sup>,</del> <del>fatigue</del>	<del>Fatigue,</del> <del>Asthenia,</del> pain	<del>Chest pain,</del> <del>Temperature intolerance,</del> <del>application site pruritis,</del> <del>chills,</del> <del>feeling cold,</del> <del>feeling hot</del>
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting	Diarrhoea, abdominal pain, dry mouth, dyspepsia, constipation, abdominal discomfort, <del>gastrooesophageal reflux disease</del>	Gingival discolouration, abdominal distension, salivary hypersecretion, flatulence, <del>gastrooesophageal reflux disease</del>

**Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

MedDRA System organ class	Frequency		
	Very common	Common	Uncommon
<a href="#">Hepatobiliary disorders</a>			<a href="#">Alanine aminotransferase increased,</a> <a href="#">aspartate aminotransferase increased,</a> <a href="#">blood bilirubin increased,</a> <a href="#">gamma-glutamyltransferase increased,</a> <a href="#">hepatic enzyme increased,</a> <a href="#">blood alkaline phosphatase increased</a>
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	Somnolence, <del>hyperaesthesia,</del> migraine, parosmia, dysguesia, <del>anxiety,</del> <del>mood altered</del>
Reproductive system and breast disorders	Spontaneous penile erection <sup>b</sup> , <a href="#">erection increased<sup>b</sup></a>	<del>Vulvovaginal discomfort<sup>c</sup></del> <del>Erection increased,</del> <del>disturbance in sexual arousal,</del> <del>libido increased</del>	Female sexual arousal disorder <sup>e</sup> , genital discomfort, genital disorder female <sup>e</sup> , genital hyperaesthesia, <del>dysmenorrhoea<sup>c</sup></del> <del>ejaculation disorder,</del> <del>libido decreased,</del>

**Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

MedDRA System organ class	Frequency		
	Very common	Common	Uncommon
Psychiatric disorders		Depression, <u>insomnia</u> , <u>disturbance in sexual arousal</u> , <u>libido increased</u> <sup>a</sup> <u>insomnia</u>	<del>Depressed mood</del> , <u>sleep</u> <u>Sleep disorder</u> , <u>nightmare</u> , <u>libido decreased</u>
Neoplasms Benign, Malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	<u>Melanocytic naevus</u>	<u>Melanocytic naevus</u>	Dysplastic naevus, <sup>7</sup> <u>eye nevis</u>
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>		<u>Eosinophilia</u>	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Back pain, myalgia, muscle spasms, <u>pain in extremity</u>	Arthralgia, musculoskeletal <del>chest</del> -pain, <sup>2</sup> <u>pain in extremity</u> , <u>blood creatine phosphokinase increased</u>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		<u>Cough</u>	Yawning, <del>cough</del> , rhinorrhoea
Eye disorders			Scleral discolouration, <sup>7</sup> <del>ocular icterus</del>
Vascular disorders		<u>Hot flush</u>	<u>Hot flush</u>
Ear and labyrinth disorders		<u>Vertigo</u>	<u>Vertigo</u>
<u>Metabolism and nutritional disorders</u>			<u>Appetite disorder</u> , <u>thirst</u>

<sup>a</sup> Grouped term (see “Description of selected adverse reactions” for full list of terms included).

<sup>b</sup> Male-only denominator.

<sup>c</sup> Female-only denominator.

**Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

## Description of selected adverse reactions

### *Injection site reactions*

Injection site reactions occurred in ~~45~~46% of patients treated with setmelanotide. The most common injection site reactions were injection site erythema (~~27~~28%), injection site pruritus (21%), injection site induration (~~13~~16%), and injection site pain (~~13~~16%). These reactions were typically mild, of short duration, and did not progress or lead to discontinuation of therapy. Injection site reactions include injection site-associated events of erythema, pruritus, oedema, pain, induration, bruising, ~~reaction,~~ swelling, haemorrhage, hypersensitivity, haematoma, nodule, discolouration, ~~erosion, inflammation,~~ irritation, warmth, ~~atrophy, discomfort, dryness, mass,~~ hypertrophy, ~~rash, scar abscess~~ and urticaria.

### *Hyperpigmentation disorders*

Skin darkening was observed in ~~56~~67% of patients treated with setmelanotide. This generally occurred within 2 to 3 weeks of starting therapy, continued for the duration of treatment, and resolved upon discontinuation of treatment. This darkening of skin is mechanism based, resulting from stimulation of the MC1 receptor. Hyperpigmentation disorders include skin hyperpigmentation, skin discolouration, ephelides, hair colour changes, lentigo, macule, nail discolouration, melanoderma, pigmentation disorder, ~~skin hypopigmentation,~~ solar lentigo, acanthosis, nigricans, café au lait spots, ~~melanocytic hyperplasia, melanocytic nevus,~~ nail pigmentation, ~~gingival discolouration,~~ pigmentation lip, tongue, ~~discolouration pigmentation,~~ gingival hyperpigmentation ~~and,~~ oral ~~pigmentation mucosa discolouration,~~ ~~and eye nevus.~~

### *Gastrointestinal disturbance*

Nausea and vomiting were reported in ~~31~~36% and ~~12~~16% of patients, respectively, treated with setmelanotide. Nausea and vomiting generally occurred at initiation of therapy (within the first month), was mild and did not lead to discontinuation of therapy. These effects were transient and did not impact compliance with the recommended daily injections.

### *Penile erections*

Spontaneous penile erection and erection increased were reported in ~~20~~16% and ~~8~~14% of male patients treated with setmelanotide, respectively; none of these patients reported prolonged erections (longer than 4 hours) requiring urgent medical evaluation (see section 4.4). This effect may be due to melanocortin 4 (MC4) receptor neural stimulation.

## Immunogenicity

Due to the potentially immunogenic properties of medicinal products containing proteins or peptides, patients may develop antibodies following treatment with setmelanotide. There was no observation of a rapid decline in setmelanotide concentrations that would suggest the presence of anti-drug antibodies. In clinical trials (RM-493-012 and RM-493-015), the rate of adult and paediatric patients with POMC- or LEPR-deficiency who screened positive for antibody to setmelanotide was 68% (19 out of 28), and 32 % screened negative. The 68% of patients who screened positive for antibodies to setmelanotide were inconclusive for antibodies to setmelanotide in the confirmatory assay.

Approximately 13% of adult and paediatric patients ~~aged 6 to <18 years~~ with LEPR-deficiency (3 patients) confirmed positive for antibodies to alpha-MSH that were classified as low-titre and non-persistent. Of these 3 patients (13%), 2 tested positive post-IMCIVREE treatment and 1 was positive pre-

treatment. None of the patients with POMC-deficiency were confirmed to have antibodies to alpha-MSH.

One paediatric patient with BBS aged ≥12 years confirmed positive to setmelanotide anti-drug antibodies with a very low titre.

Paediatric population

A total of 112-221 paediatric patients (n=12 aged 2 to <6 years; n=26-72 aged 6 to <12 years, n=86-137 aged 12 to <18 years) have been exposed to setmelanotide, including 14-21 paediatric patients with POMC or LEPR deficiency obesity who participated in the pivotal clinical trials (n=6-7 aged 2 to <6 years; n=6 aged 6 to <12 years, n=8 aged 12 to <18 years) and 28-33 paediatric patients with BBS (n=5 aged 2 to <6 years; n=8 aged 6 to <12 years, n=20 aged 12 to <18 years). The frequency, type and severity of adverse reactions were similar in the adult and paediatric populations.

[...]

**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: anti-obesity preparations, excl. diet products, centrally acting anti-obesity products~~not yet assigned~~, ATC code: A08AA12

[...]

Study 4 (RM-493-033)

The safety and efficacy of setmelanotide for the treatment of patients aged 2 to <6 years with obesity due to POMC or LEPR deficiency or BBS were assessed in a 1-year open-label, non-controlled study (Study 4 [RM-493-033]). The study enrolled patients aged 2 to <6 years with a BMI ≥97th percentile for age and sex using growth chart assessments and a body weight of at least 15 kg at baseline.

Eligible patients entered the study and received setmelanotide. Twelve patients were enrolled in the study and are included in the efficacy analyses. Given the study design and small sample size, efficacy findings require careful consideration.

In Study 4, 85.7% of patients with POMC or LEPR deficiency obesity and 80.0% of the patients with BBS met the primary endpoint, achieving a ≥0.2 BMI Z-score reduction after 1 year of treatment with setmelanotide (Table 21). The mean percent change from baseline to Week 52 in BMI was -25.597% for patients with POMC or LEPR deficiency obesity and -9.719% for patients with BBS (Table 22).

**Table 21 BMI Z-score – proportion of all patients, patients with POMC or LEPR deficiency obesity, patients with BBS aged 2 to < 6 years achieving at least 0.2 reduction in BMI Z-score from baseline at 1 year (Study 4 [safety population])**

<u>Parameter</u>	<u>Statistic<sup>1</sup></u>	<u>Patients with POMC or LEPR (n=7)</u>	<u>Patients with BBS (n=5)</u>	<u>Total (N=12)</u>
<u>Patients achieving at least 0.2 reduction in BMI Z-score at year 1</u>	<u>N</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>10</u>
	<u>%</u>	<u>85.7</u>	<u>80.0</u>	<u>83.3</u>
	<u>95% CI<sup>1</sup></u>	<u>(54.1, 100)</u>	<u>(28.4, 99.5)</u>	<u>(58.7, 99.8)</u>

**Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

**Table 22 Percent change in BMI from baseline at 1 year (Study 4 [safety population])**

Parameter	Statistic	Patients with POMC or LEPR (n=7)	Patients with BBS (n=5)	Total (N=12)
		%	%	%
Baseline	N	7	5	12
	Mean (SD)	34.347 (7.0673)	23.716 (3.5184)	29.918 (7.8559)
	Median	32.196	22.986	28.670
	Min, Max	25.99, 42.54	19.31, 29.04	19.31, 42.54
Actual change from baseline to 1 year	N	6	5	11
	Mean (SD)	-8.250 (3.2392)	-2.363 (2.1579)	-5.574 (4.0697)
	Median	-9.237	-2.191	-4.940
	Min, Max	-11.16, -2.65	-4.94, 0.58	-11.16, 0.58
Percent change from baseline to 1 year (%)	N	6	5	11
	Mean (SD)	-25.597 (11.4911)	-9.719 (8.8383)	-18.380 (12.8851)
	95% CI <sup>1</sup>	(-37.66, -13.54)	(-20.69, 1.26)	(-27.04, -9.72)
	Median	-23.237	-8.978	-21.624
	Min, Max	-39.28, -8.24	-21.62, 2.54	-39.28, 2.54

<sup>1</sup> Two-sided 95% CI is calculated with Student's t-distribution.

In Study 4, ~52 weeks of treatment with setmelanotide resulted in a clinically meaningful reduction in BMI Z-score of -5.185 for patients with POMC or LEPR deficiency obesity and -1.331 for patients with BBS. The mean reduction from baseline in percent of the 95th percentile for BMI for age and sex was -47.595% for patients with POMC or LEPR deficiency obesity and -14.462% for patients with BBS.

In clinical studies, 42-44 of the patients treated with setmelanotide were aged 6-2 to 17 years at baseline (14-21 patients with POMC, PCSK1 or LEPR deficiency and 28-33 patients with BBS). Overall, efficacy and safety in these younger patients were showed similar to trends as seen in older patients studied, with significant seemingly meaningful decreases in BMI were demonstrated. In patients who had not yet completed their growth, a trend towards appropriate progression in pubertal development and increases in height were observed during the study period.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

[...]

A population PK model comprised of 120-410 subjects pooled from 11 in 8 studies with otherwise healthy volunteers with obesity or patients with rare genetic diseases of obesity was conducted. These subjects contributed 7087 observations, of which 6847 samples had quantifiable setmelanotide concentrations. The study PK data were predominantly from 271 adults and 87

### Medison Pharma Ltd.

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

adolescents (aged 12 to <18 years). There were also 41 children aged 6 to <12 years and 11 children aged 2 to <6 years. The population consisted of 51-166 males and 69-244 females with ages ranging from 10-2 to 65-78 years (mean = 29.7 years) and weights ranging from 55-917.8 to 209-246 kg (mean = 113 kg). The pooled population included 329 subjects with POMC, PCSK1, or LEPR deficiency, BBS, or other rare genetic diseases of obesity (80.2%) and 81 subjects without POMC, PCSK1, or LEPR deficiency, BBS, or other rare genetic diseases of obesity (-. There were 4 children ages 10 to <12 years and 19 adolescents ages 12 to <17 years in the dataset. Studies enrolled 29 otherwise healthy, volunteers with .8%); all subjects without POMC, PCSK1 or LEPR deficiency, BBS, or other rare genetic diseases of obesity, and 91 patients with rare genetic disorders of obesity were adults.

## Absorption

After subcutaneous injection of setmelanotide, steady-state plasma concentrations of setmelanotide increased slowly, reaching maximum concentrations at a median  $t_{max}$  of 8.0 hours after dosing. The absolute bioavailability following subcutaneous administration of setmelanotide has not been investigated in humans. Estimate of the inter-individual variability (CV%) from the final population PK model was 28.739.9% (CL/F) and intraindividual variability was 27.6%.

[...]

## Distribution

The mean apparent volume of distribution of setmelanotide after subcutaneous administration of setmelanotide 3 mg once daily was estimated from the population PK model to be 48.7475.2L. Setmelanotide binding to human plasma protein is 79.1%.

[...]

## Elimination

The effective elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) of setmelanotide was approximately 11 hours. The total apparent steady state clearance of setmelanotide following subcutaneous administration of 3 mg once daily was estimated from the population PK model to be 4.867.15 L/h.

[...]

## Linearity/non-linearity

Setmelanotide AUC and  $C_{max}$  increased approximately linearly with dose following multiple-dose subcutaneous administration in the proposed dose range (1-3 of 0.5 mg); to 5 mg.

## Special populations

### *Paediatric population*

Setmelanotide has been evaluated in paediatric patients (aged 6-2 to 17 years). Simulations from the population PK analyses suggest slightly higher exposure in younger patients (who also have lower body weight) and provide support for the dosing regimen in patients 6-2 years and older.

## **Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

**להלן העדכונים בעלון לצרכן לאור הרחבת גיל המטופלים (מסומנים באדום):**

**קבוצה תרפויטית: טרם הקצאתרופות נגד השמנת יתר (לא כולל תכשירים תזונתיים לדיאטה)**

[...]

**ילדים**

תרופה זו אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל 2-6 שנים.  
לא קיים מידע לגבי בטיחות ויעילות השימוש בתרופה זו בילדים מתחת לגיל 2-6 שנים.

[...]

**בנזיל אלכוהול**

[...]

בנזיל אלכוהול נקשר לסיכון לתופעות לוואי חמורות בילדים צעירים (מתחת לגיל 3). קיימת אפשרות מוגברת שהבנזיל אלכוהול יצטבר בגופם (נקרא "חמצת מטבולית" – metabolic acidosis) המוביל ל"תסמונת התנשמות" (gaspng syndrome). ילדים בגיל שנתיים צריכים להיות תחת השגחת רופא לצורך זיהוי סימנים להצטברות זו (כולל דופק מהיר, נשימה מהירה או בלבול).

[...]

**3. כיצד תשתמש בתרופה?**

[...]

**המינונים המומלצים בילדים בני 6 עד פחות מ-12 שנים הינם:**

שבוע הטיפול	מינון ליום במ"ג	נפח להזרקה
שבועות 1-2	0.5 מ"ג פעם ביום	0.05 מ"ל פעם ביום
שבועות 3-5 <del>4</del>	1 מ"ג פעם ביום	0.1 מ"ל פעם ביום
שבוע <u>5-6</u> ואילך	2 מ"ג פעם ביום	0.2 מ"ל פעם ביום
אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות	2.5 מ"ג פעם ביום	0.25 מ"ל פעם ביום

~~במטופלים עם מחלת כליות קלה או מתונה, אין צורך בשינויים במשטר המינון.~~

**המינונים המומלצים בילדים בני 2 עד פחות מ-6 שנים הינם:**

משקל המטופל/שבוע הטיפול	מינון ליום במ"ג	נפח להזרקה
<b>&gt; 20 ק"ג</b>		
שבוע 1 ואילך	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
<b>20-30 ק"ג</b>		
שבועות 1-2	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
שבוע 3 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>
<b>30-40 ק"ג</b>		
שבועות 1-2	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
שבועות 3-4 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>
שבוע 5 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>1.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.15 מ"ל פעם ביום</u>
<b>≤ 40 ק"ג</b>		

<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>שבועות 1-2</u>
<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	<u>שבועות 3-4 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)</u>
<u>0.15 מ"ל פעם ביום</u>	<u>1.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>שבועות 5-6 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)</u>
<u>0.2 מ"ל פעם ביום</u>	<u>2 מ"ג פעם ביום</u>	<u>שבועות 7-8 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)</u>
<u>0.25 מ"ל פעם ביום</u>	<u>2.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>שבוע 9 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)</u>

לאחר קבלת המינון ההתחלתי, אם תופעות הלוואי של המינון שאחריו אינן נסבלות, המינון יופחת למינון הקודם שבטבלה. אם תופעות הלוואי של המינון המופחת נסבלות, העלייה במינון תימשך בהתאם לטבלה.

במטופלים עם מחלת כליות קלה או מתונה, אין צורך בשינויים במשטר המינון.

[...]

המינונים המומלצים בילדים בני 6 עד פחות מ-12 שנים עם מחלת כליות חמורה הינם:

<u>שבוע הטיפול</u>	<u>מינון ליום במ"ג</u>	<u>נפח להזרקה</u>
<u>שבועות 1-2</u>	<u>0.25 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.025 מ"ל פעם ביום</u>
<u>שבועות 3-5-4 (אם תופעות הלוואי נסבלות)</u>	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
<u>שבוע 5-6 ואילך (אם תופעות הלוואי נסבלות)</u>	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>
<u>אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות</u>	<u>2 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.2 מ"ל פעם ביום</u>

אם תופעות הלוואי של המינון ההתחלתי 0.25 מ"ג אינן נסבלות, הטיפול יופסק.

לאחר קבלת המינון ההתחלתי, אם תופעות הלוואי של המינון שאחריו אינן נסבלות, המינון יופחת למינון הקודם שבטבלה. אם תופעות הלוואי של המינון המופחת נסבלות, העלייה ההדרגתית במינון תימשך בהתאם לטבלה.

אם תופעות הלוואי של המינון 2 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-1 מ"ג, ויהיה עליך להמשיך במינון זה.

המינונים המומלצים בילדים בני 2 עד פחות מ-6 שנים עם מחלת כליות חמורה הינם:

<u>משקל המטופל/שבוע הטיפול</u>	<u>מינון ליום במ"ג</u>	<u>נפח להזרקה</u>
<u>&gt;20 ק"ג</u>		
<u>שבוע 1 ואילך</u>	<u>0.25 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.025 מ"ל פעם ביום</u>
<u>20-30 ק"ג</u>		
<u>שבועות 1-2</u>	<u>0.25 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.025 מ"ל פעם ביום</u>
<u>שבוע 3 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)</u>	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
<u>30-40 ק"ג</u>		
<u>שבועות 1-2</u>	<u>0.25 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.025 מ"ל פעם ביום</u>
<u>שבועות 3-4 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)</u>	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
<u>שבוע 5 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)</u>	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>
<u>≤40 ק"ג</u>		
<u>שבועות 1-2</u>	<u>0.25 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.025 מ"ל פעם ביום</u>
<u>שבועות 3-4 (אם המינון אינו מספיק)</u>	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>

		ותופעות הלוואי נסבלות)
<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	שבועות 5-6 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)
<u>0.15 מ"ל פעם ביום</u>	<u>1.5 מ"ג פעם ביום</u>	שבוע 7 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)

אם תופעות הלוואי של המינון ההתחלתי 0.25 מ"ג אינן נסבלות, הטיפול יופסק.

לאחר קבלת המינון ההתחלתי, אם תופעות הלוואי של המינון שאחריו אינן נסבלות, המינון יופחת למינון הקודם שבטבלה. אם תופעות הלוואי של המינון המופחת נסבלות, העלייה ההדרגתית במינון תימשך בהתאם לטבלה.

[...]

המינונים המומלצים בילדים בני 2 עד פחות מ-6 שנים הינם:

משקל המטופל/שבוע הטיפול	מינון ליום במ"ג	נפח להזרקה
<b>&gt;20 ק"ג</b>		
שבוע 1 ואילך	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
<b>20-30 ק"ג</b>		
שבועות 1-2	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
שבוע 3 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>
<b>30-40 ק"ג</b>		
שבועות 1-2	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
שבועות 3-4 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>
שבוע 5 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>1.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.15 מ"ל פעם ביום</u>
<b>≤40 ק"ג</b>		
שבועות 1-2	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
שבועות 3-4 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>1 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.1 מ"ל פעם ביום</u>
שבועות 5-6 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>1.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.15 מ"ל פעם ביום</u>
שבועות 7-8 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>2 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.2 מ"ל פעם ביום</u>
שבוע 9 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	<u>2.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.25 מ"ל פעם ביום</u>

לאחר קבלת המינון ההתחלתי, אם תופעות הלוואי של המינון שאחריו אינן נסבלות, המינון יופחת למינון הקודם שבטבלה. אם תופעות הלוואי של המינון המופחת נסבלות, העלייה במינון תימשך בהתאם לטבלה.

במטופלים עם מחלת כליות קלה או מתונה, אין צורך בשינויים במשטר המינון.

[...]

המינונים המומלצים בילדים ובמתבגרים בני 6 עד 16 שנים עם מחלת כליות חמורה הינם:

שבוע הטיפול	מינון ליום במ"ג	נפח להזרקה
שבועות 1-2	<u>0.25 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.025 מ"ל פעם ביום</u>
שבועות 3-5 (אם תופעות הלוואי נסבלות)	<u>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>

0.1 מ"ל פעם ביום	1 מ"ג פעם ביום	שבוע 5-6 ואילך (אם תופעות הלוואי נסבלות)
0.2 מ"ל פעם ביום	2 מ"ג פעם ביום	אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות

אם תופעות הלוואי של המינון ההתחלתי 0.25 מ"ג אינן נסבלות, הטיפול יופסק.

לאחר קבלת המינון ההתחלתי, אם תופעות הלוואי של המינון שאחריו אינן נסבלות, המינון יופחת למינון הקודם שבטבלה. אם תופעות הלוואי של המינון המופחת נסבלות, העלייה ההדרגתית במינון תימשך בהתאם לטבלה.

אם תופעות הלוואי של המינון 2 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-1 מ"ג, ויהיה עליך להמשיך במינון זה.

**המינונים המומלצים בילדים בני 2 עד פחות מ-6 שנים עם מחלת כליות חמורה הינם:**

משקל המטופל/שבוע הטיפול	מינון ליום	נפח להזרקה
<b>&gt;20 ק"ג</b>		
שבוע 1 ואילך	0.25 מ"ג פעם ביום	0.025 מ"ל פעם ביום
<b>20-30 ק"ג</b>		
שבועות 1-2	0.25 מ"ג פעם ביום	0.025 מ"ל פעם ביום
שבוע 3 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	0.5 מ"ג פעם ביום	0.05 מ"ל פעם ביום
<b>30-40 ק"ג</b>		
שבועות 1-2	0.25 מ"ג פעם ביום	0.025 מ"ל פעם ביום
שבועות 3-4 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	0.5 מ"ג פעם ביום	0.05 מ"ל פעם ביום
שבוע 5 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	1 מ"ג פעם ביום	0.1 מ"ל פעם ביום
<b>≤40 ק"ג</b>		
שבועות 1-2	0.25 מ"ג פעם ביום	0.025 מ"ל פעם ביום
שבועות 3-4 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	0.5 מ"ג פעם ביום	0.05 מ"ל פעם ביום
שבועות 5-6 (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	1 מ"ג פעם ביום	0.1 מ"ל פעם ביום
שבוע 7 ואילך (אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות)	1.5 מ"ג פעם ביום	0.15 מ"ל פעם ביום

אם תופעות הלוואי של המינון ההתחלתי 0.25 מ"ג אינן נסבלות, הטיפול יופסק.

לאחר קבלת המינון ההתחלתי, אם תופעות הלוואי של המינון שאחריו אינן נסבלות, המינון יופחת למינון הקודם שבטבלה. אם תופעות הלוואי של המינון המופחת נסבלות, העלייה ההדרגתית במינון תימשך בהתאם לטבלה.

[...]

**שלב 4 – הכן את המזרק**

- עבור מינון של 0.25 מ"ג (0.025 מ"ל או 2.5 יחידות), השתמש במזרק של 0.3 מ"ל עם 0.5 (חצי) יחידת רווח **וגודל** מחט של 29 עד 31 ואורך מחט של 6 עד 13 מ"מ, המתאים לזריקה תת עורית.

[...]

- עבור מינון של 0.5 מ"ג עד 3 מ"ג (0.05 מ"ל עד 0.3 מ"ל), השתמש במזרק של 1 מ"ל עם 0.01 מ"ל רווח מינון **וגודל** מחט של 28 עד 29 ואורך מחט של 6 עד 13 מ"מ, המתאים לזריקה תת עורית.

[...]

**4. תופעות לוואי**

כמו בכל תרופה, השימוש באימסיברי עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

**תופעות לוואי שכיחות מאוד** (תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה)

- אזורים או כתמים כהים על העור
- כאב, חבורות או דלקת (אדמומיות ו/או נפיחות) באתר ההזרקה
- עייפות
- הרגשה כללית רעה (הקאות) בחילות או הקאות
- כאב ראש
- זקפת פין ספונטנית
- זקפות מוגברות
- ניאופלזמה של העור

**תופעות לוואי שכיחות** (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100)

- עור יבש, אדום או מגרד
- פריחה
- כאב
- הזעה מוגברת
- אזורים או כתמים דהויים על העור
- נגעים על העור
- נשירת שיער
- עייפות
- חולשה
- כאב
- יובש בפה
- קשיי עיכול
- שלשולים
- עצירות
- כאב בטן
- צרבת
- סחרחורת
- אי נוחות באיברי המין הנשיים
- זקפות מוגברות
- בעיות שינה
- הרגשת דכדוך
- שינוי בגירוי המיני
- חשק מיני מוגבר
- נגע בעור - עודף של אאוזינופילים, סוג של תאי דם לבנים
- כאב גב
- התכווצויות שרירים
- שיעול
- כאבים בידים או ברגליים
- גלי חום
- דפיקה

**Medison Pharma Ltd.**

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000)

- ~~כתמים חומים או נמשים על העור~~
- אדמומיות של העור
- ~~פריחה~~
- קווים או פסים על העור
- ~~הזעה מוגברת~~
- ~~פיזור לא תקין של רקמת שומן~~
- פריחה מגרדת
- עור מתקלף
- שינוי בצבע שיער
- בליטה על העור
- דלקת בעור
- שינויים בצבע הציפורן או חריצים בציפורן
- כאבים בחזה
- רגישות לחום או לקור
- גירוד מסביב למקום ההזרקה
- צמרמורת
- תחושת קור
- הרגשת חום
- חניכיים דהויות
- נפיחות בבטן
- עלייה בכמות הרוק
- גזים
- צרבת
- ~~בדיקות דם שמראות עלייה ברמות אנזימי הכבד~~
- ישנוניות
- עלייה ברגישות הראייה, קול, מגע וריח
- כאב ראש מיגרנוטי
- איבוד או שינוי בחוש הריח
- הפרעות בחוש הטעם
- חרדה
- שינוי במצב הרוח
- הפרעות בשפיעה
- חוסר יכולת נשית להשיג או לשמור על עוררות מינית
- אי נוחות או רגישות באיבר המין
- ירידה בחשק המיני
- הפרעה באיבר המין הנשי
- כאבי מחזור
- מצב רוח מדוכא
- הפרעת שינה
- נגע בעין
- סיוטים
- שומה שטוחה, צבעונית על העור
- כאבי פרקים
- פיהוקים
- ~~שיעול~~
- נזלת
- כאבים בשרירים או בעצמות החזה
- ~~כאבים בידיים או ברגליים~~
- ~~בדיקות דם שמראות עלייה ברמות אנזימי שריר~~
- שינוי בגוון לובן העיניים

Medison Pharma Ltd.

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

[medisonpharma.com](http://medisonpharma.com)

גלי חום •

ורטיגו •

הפרעות בתיאבון •

תחושת צמא •

הצהבה של העיניים •

העלון לרופא והעלון לצרכן נמצאים בקישור, וכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

מדיסון פארמה בע"מ