

IMCIVREE

אימסיברי

SOLUTION FOR INJECTION

מרכיב פעיל : setmelanotide

חברת מדיסון פארמה בע"מ שמחה להודיעכם על אישור משרד הבריאות לתוספת ההתוויה עבור התכשיר:

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 years of age and above.

להלן העדכונים בעלון לרופא לאור הרחבת ההתוויה (מסומנים בכחול):

IMCIVREE should be prescribed and supervised by a physician with expertise in obesity with underlying genetic aetiology.

Evaluate weight loss after 12-16 weeks of treatment. If a patient has not lost at least 5% of baseline body weight or 5% of baseline BMI for patients with continued growth potential, discontinue IMCIVREE as it is unlikely that the patient will achieve and sustain clinically meaningful weight loss with continued treatment.

Posology

POMC, including PCSK1, deficiency and LEPR deficiency

[...]

Bardet-Biedl Syndrome

Adult population and children more than 16 years of age

For adults and children 16 to 17 years of age, the dose titration in Table 3 should be followed.

Table 3 Dose titration in adults and paediatric patients 16 years of age or more

<u>Week</u>	<u>Daily dose</u>	<u>Volume to be injected</u>
<u>Weeks 1-2</u>	<u>2 mg once daily</u>	<u>0.2 ml once daily</u>
<u>Week 3 and onward (if 2 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>3 mg once daily</u>	<u>0.3 ml once daily</u>

If the 2 mg starting dose is not tolerated, reduce to 1 mg (0.1 ml) once daily. If the 1 mg once daily dose is tolerated, continue dose titration.

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

Paediatric population (children aged 6 to <16 years)

For patients aged 6 to <16 years, the dose titration in Table 4 should be followed.

Table 4 Dose titration for paediatric patients from 6 to <16 years of age

<u>Week</u>	<u>Daily dose</u>	<u>Volume to be injected</u>
<u>Week 1</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>
<u>Week 2 (if 1 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>2 mg once daily</u>	<u>0.2 ml once daily</u>
<u>Week 3 and onward (if 2 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>3 mg once daily</u>	<u>0.3 ml once daily</u>

If the 1 mg starting dose is not tolerated, reduce to 0.5 mg (0.05 ml) once daily. If the 0.5 mg once daily dose is tolerated, increase the dose to 1 mg once daily and continue dose titration.

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.

The prescribing physician should periodically assess response to setmelanotide therapy. In growing children, the impact of weight loss on growth and maturation should be evaluated (see section 4.4).

Weight loss and control of hunger associated with setmelanotide can be maintained as long as the therapy is continued uninterrupted. If treatment is discontinued, or if compliance to the dosing regimen is not maintained, symptoms of obesity and/or hunger in BBS will return.

[...]

Special populations

Renal impairment

POMC, including PCSK1, deficiency and LEPR deficiency

[...]

Bardet-Biedl Syndrome

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

For adults and children 16 to 17 years of age with severe renal impairment (see section 5.2), the dose titration in Table 7 should be followed.

Table 7 Dose titration in adults and paediatric patients 16 years of age or more with severe renal impairment

<u>Week</u>	<u>Daily dose</u>	<u>Volume to be injected</u>
<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 0.5 mg dose once daily is well tolerated)</u>	<u>1 mg once daily</u>	<u>0.1 ml once daily</u>

<u>If clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated</u>	<u>2 mg once daily</u>	<u>0.2 ml once daily</u>
<u>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>
<u>If clinical response is insufficient and 2.5 mg dose once daily is well tolerated</u>	<u>3 mg once daily</u>	<u>0.3 ml once daily</u>

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.

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.

For patients aged 6 to <16 years of age with severe renal impairment, the dose titration in Table 8 should be followed.

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

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

[...]

Elderly

Although no apparent age-related differences have been observed, data obtained from elderly patients is not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients. There is no evidence indicating any special precautions are required for treating an elderly population (see section 5.2).

Method of administration

For subcutaneous use.

Setmelanotide should be injected once daily, at the beginning of the day (to maximise hunger reduction during awake period), without regard to the timing of meals.

Setmelanotide should be injected subcutaneously in the abdomen, alternating the abdominal area each

day.

Prior to initiation of treatment, patients should be trained by their healthcare professional on proper injection technique, to reduce the risk of administration errors such as needle sticks and incomplete dosing. Refer to the patient leaflet for complete administration instructions with illustrations.

Setmelanotide should be administered using [the 1 ml or smaller syringes with needles suitable for subcutaneous injection. A 0.3 ml syringe should be used to administer the 0.25 mg dose \(0.025 ml, 2.5 Units\) volumes and needle sizes shown in Table 9.](#)

Table 9 Administration syringe and needle size, by setmelanotide dose

Setmelanotide dose	Syringe	Needle gauge and length
For doses of: 0.25 mg (0.025 ml or 2.5 units) once daily	0.3 ml syringe with 0.5 (half) unit increments	29 to 31 gauge 6 to 13 mm needle
For doses of: 0.5 mg to 3 mg (0.05 ml to 0.3 ml)	1 ml syringe with 0.01 ml dosing increments	28 to 29 gauge 6 to 13 mm needle

See section 6.6 for instructions on handling IMCIVREE.

[...]

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of setmelanotide in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to reproductive toxicity. However, administration of setmelanotide to pregnant rabbits resulted in decreased maternal food consumption leading to embryo-foetal effects (see section 5.3).

As a precautionary measure, IMCIVREE should not be started during pregnancy or while attempting to get pregnant as weight loss during pregnancy may result in foetal harm.

If a patient who is taking setmelanotide has reached a stable weight and becomes pregnant, consideration should be given to maintaining setmelanotide treatment as there was no proof of teratogenicity in the nonclinical data. If a patient who is taking setmelanotide and still losing weight gets pregnant, setmelanotide should either be discontinued, or the dose reduced while monitoring for the recommended weight gain during pregnancy. The treating physician should carefully monitor weight during pregnancy in a patient taking setmelanotide.

[Patients who are pregnant should be advised of the potential risk from the excipient benzyl alcohol \(see section 4.4\).](#)

Breast-feeding

It is unknown whether setmelanotide is excreted in human milk. A nonclinical study showed that setmelanotide is excreted in the milk of nursing rats. No quantifiable setmelanotide concentrations were detected in plasma from nursing pups (see section 5.3).

A risk to the newborn/infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue/abstain from IMCIVREE therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the mother.

Patients who are breastfeeding should be advised of the potential risk from the excipient benzyl alcohol (see section 4.4).

[...]

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions are hyperpigmentation disorders (5156%), injection site reactions (3945%), nausea (3331%), and headache (2620%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions observed in clinical trials are listed below by system organ class and frequency, following the MedDRA frequency convention defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), and uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$).

Table 4-10 Adverse reactions

MedDRA System organ class	Frequency		
	Very common	Common	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Skin hyperpigmentation disorders</u> Hyperpigmentation disorders	Pruritis, rash, dry skin, erythema, hyperhidrosis, skin discoloration, skin lesion, alopecia	<u>Ephelides, erythema, rash, skin striae, hair colour changes, lentigo, macule, dDermal cyst, dermatitis, nail disorder, nail discoloration, rash papular alopecia</u>
General disorders and administrative site conditions	Injection site reactions	Fatigue, asthenia, pain, chills	Chest pain, temperature intolerance, <u>application site pruritis, chills,</u> feeling cold, feeling hot

MedDRA System organ class	Frequency		
	Very common	Common	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea, <u>vomiting</u>	<u>Vomiting</u> , <u>Diarrhoea</u> , abdominal pain, dry mouth, dyspepsia, constipation, <u>flatulence</u> , abdominal discomfort	Gingival <u>discolouration, discoloration</u> , abdominal <u>distension, distention</u> , salivary hypersecretion, <u>flatulence</u> , <u>gastrooesophageal reflux disease</u>
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	Somnolence, hyperaesthesia, migraine, parosmia, <u>taste disorders</u> <u>dysguesia</u> , <u>anxiety</u> , <u>mood altered</u>
Reproductive system and breast disorders	<u>Spontaneous penile erection</u>	<u>Erection increased, disturbance in sexual arousal</u> , <u>Spontaneous penile erection</u> , <u>erection libido increased</u>	Female sexual arousal disorder, genital discomfort, genital disorder female, genital hyperaesthesia, ejaculation disorder, libido decreased, <u>libido increased</u>
Psychiatric disorders		Depression, <u>depressed mood, disturbance in sexual arousal</u> , insomnia	<u>Depressed mood</u> , <u>sleep disorder</u> , <u>nightmare</u>

MedDRA System organ class	Frequency		
	Very common	Common	Uncommon
Neoplasms Benign, Malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		Melanocytic naevus	Dysplastic naevus, Eye-eye Nevisnevis
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Back pain, myalgia, muscle spasms, pain in extremity	Arthralgia, musculoskeletal chest pain
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Yawning, cough, rhinorrhoea
Eye disorders		Scleral discolouration	Scleral discolouration, Ocular-ocular icterus
Vascular disorders		Hot flush	Hot-flush
Ear and labyrinth disorders		Vertigo	

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions

Injection site reactions occurred in ~~39~~⁴⁵% of patients treated with setmelanotide. The most common injection site reactions were injection site erythema (~~24~~²⁷%), injection site pruritus (~~17~~²¹%), injection site induration (~~11~~¹³%), and injection site pain (~~10~~¹³%). 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~~^{discoloration}, erosion, inflammation, irritation, warmth, atrophy, ~~discomfort~~, dryness, ~~mass~~, hypertrophy, rash, ~~scab~~, scar ~~abscess~~, and urticaria.

Hyperpigmentation

Skin darkening was observed in ~~54~~⁵⁶% 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 ~~macule~~, skin hyperpigmentation, skin discolouration, ~~lentigo~~, ~~acanthosis nigricans~~, ~~ephelides~~, hair colour changes, ~~lentigo~~, ~~macule~~, nail discolouration, ~~melanoderma~~, pigmentation disorder, skin hypopigmentation, ~~solar lentigo~~, acanthosis,

~~ephelides, nigricans, café au lait spots,~~ melanocytic hyperplasia, ~~melanoderma, melanocytic nevus,~~ nail pigmentation, ~~gingival discolouration,~~ pigmentation lip, ~~solar lentigo, tongue discolouration, gingival hyperpigmentation,~~ oral ~~mucosal mucosa~~ discolouration, and ~~tongue discolouration~~ ~~eye nevus.~~

Gastrointestinal disturbance

Nausea and vomiting were reported in ~~33~~31% and 12.4% 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~~ Penile erection ~~and,~~ erection increased, ~~and ejaculation disorder~~ were reported in ~~19%, 7%, 20%~~ and ~~<18%~~ of male patients treated with setmelanotide, respectively; none of these patients reported prolonged erections (~~longer~~ ~~greater~~ 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 ~~23~~13% of adult and paediatric patients 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 (~~23~~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 ~~74~~112 paediatric patients (n=~~41~~26 aged 6 to <12 years, n=~~63~~86 aged 12 to <18 years) have been exposed to setmelanotide, including 14 paediatric patients with POMC or LEPR deficiency obesity who participated in the pivotal clinical trials (n=6 aged 6 to <12 years, n=8 aged 12 to <18 years) and 28 paediatric patients with BBS (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. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

[...]

Clinical efficacy and safety

POMC, including PCSK1, deficiency and LEPR deficiency

[...]

Bardet-Biedl Syndrome

Study 3 (RM-493-023)

The safety and efficacy of IMCIVREE for the treatment of patients aged 6 years and older with obesity due to BBS were assessed in a 1-year clinical study with a 14-week placebo-controlled period (Study 3 [RM-493-023]). The study enrolled patients aged 6 years and above with obesity and BBS. Adult patients had a BMI of $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Paediatric patients had a BMI $\geq 97^{\text{th}}$ percentile for age and sex using growth chart assessments.

Eligible patients entered a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled treatment period (Period 1) followed by a 38-week open-label treatment period (Period 2) in which all patients received setmelanotide. To maintain the blind through Period 2, dose titration to a fixed dose of 3 mg was done during the first 2 weeks of both Period 1 and Period 2. Thirty-two patients have been treated for at least 1 year and are included in the efficacy analyses.

In Study 3, 35.7% of patients with BBS aged ≥ 12 years and 46.7% of patients with BBS aged ≥ 18 years met the primary endpoint, achieving a $\geq 10\%$ weight loss after 1 year of treatment with setmelanotide (Table 15). The effect of IMCIVREE on body weight in patients assessed by the investigator as cognitively impaired was similar to patients who were not cognitively impaired.

In Study 3, ~ 52 weeks of treatment with setmelanotide resulted in clinically meaningful reductions in BMI Z-scores occurring in 100% of the BBS patients aged < 12 years, with consistent results observed in patients ≥ 12 and < 18 years of age. In patients aged < 18 years, the mean reduction from baseline in BMI Z-score was 0.75 and the mean reduction from baseline in percent of the 95^{th} percentile for BMI for age and sex was 17.3%.

Patients 12 years and older who were able to self-report their hunger, recorded their daily maximal hunger in a diary, which was then assessed by the Daily Hunger Questionnaire Item 2. Hunger was scored on an 11-point scale from 0 ("not hungry at all") to 10 ("hungriest possible"). Statistically significant and clinically meaningful mean percent decreases from baseline at 1 year for most/worst hunger of 30.5% were reported for Study 3 (Table 16).

Table 15 Body weight (kg) – proportion of all patients, patients with BBS aged ≥ 12 years and patients with BBS aged ≥ 18 years achieving at least 10% weight loss from baseline at 1 year (Study 3 [Full Analysis Set])

<u>Parameter</u>	<u>Statistic</u>	<u>Patients ≥ 12</u>	<u>Patients ≥ 18</u>
<u>Patients achieving at least 10% weight loss at year 1</u>	<u>N</u>	<u>28</u>	<u>15</u>
	<u>%</u>	<u>35.7</u>	<u>46.7</u>
	<u>95% CI¹</u>	<u>(18.6, 55.9)</u>	<u>(21.3, 73.4)</u>
	<u>P-value</u>	<u>0.0002</u>	<u>0.0003</u>

1 Estimated %, 95% confidence interval and p-value are based on Rubin's Rule. P-value is one-sided

Table 16 Daily hunger scores – change from baseline at 1 year in all patients and patients with BBS aged ≥12 years (Study 3 [Full Analysis Set])

<u>Timepoint</u>	<u>Statistic</u>	<u>Patients ≥12 years</u>
<u>Baseline</u>	<u>N</u>	<u>14</u>
	<u>Mean (SD)</u>	<u>6.99 (1.893)</u>
	<u>Median</u>	<u>7.29</u>
	<u>Min, Max</u>	<u>4.0, 10.0</u>
<u>Week 52</u>	<u>N</u>	<u>14</u>
	<u>Mean (SD)</u>	<u>4.87 (2.499)</u>
	<u>Median</u>	<u>4.43</u>
	<u>Min, Max</u>	<u>2.0, 10.0</u>
<u>Change at week 52</u>	<u>N</u>	<u>14</u>
	<u>Mean (SD)</u>	<u>-2.12 (2.051)</u>
	<u>Median</u>	<u>-1.69</u>
	<u>Min, Max</u>	<u>-6.7, 0.0</u>
	<u>95% CI ¹</u>	<u>-3.31, -0.94</u>
	<u>p-value ¹</u>	<u>0.0010</u>
<u>% Change at week 52</u>	<u>N</u>	<u>14</u>
	<u>Mean (SD)</u>	<u>-30.45 (26.485)</u>
	<u>Median</u>	<u>-25.00</u>
	<u>Min, Max</u>	<u>-77.0, 0.0</u>
	<u>95% CI ¹</u>	<u>-45.74, -15.16</u>
	<u>p-value ¹</u>	<u>0.0004</u>

Abbreviations: CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; SD=Standard Deviation.

¹95% CI and p-value are based on Rubin's Rule; p-value is one-sided.

Note: Baseline is the last assessment prior to initiation of setmelanotide in both studies.

Note: The Daily Hunger Questionnaire is not administered to patients <12 years or to patients with cognitive impairment as assessed by the Investigator.

Supportive of IMCIVREE’s effect on weight loss, there were general numeric improvements in cardiometabolic parameters, such as blood pressure, lipids, glycaemic parameters, and waist circumference.

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

The mean steady state setmelanotide C_{max,ss}, AUC_{tau}, and trough concentration for a 3 mg dose administered subcutaneously to otherwise healthy ~~obese~~ volunteers with obesity (N=6) once daily for 12 weeks were 37.9 ng/mL, 495 h*ng/mL, and 6.77 ng/mL, respectively. Steady-state plasma concentrations of setmelanotide were achieved within 2 days with daily dosing of 1-3 mg setmelanotide. The accumulation of setmelanotide in the systemic circulation during once-daily dosing over 12 weeks

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

was approximately 30%. Setmelanotide AUC and C_{max} increased proportionally following multiple-dose subcutaneous administration in the proposed dose range (1-3 mg).

A population PK model comprised of 120 subjects in 8 studies ~~in~~ with otherwise healthy volunteers with obesity ~~obese patients~~ or patients with rare genetic disorders/diseases of obesity was conducted. The study population consisted of 51 males and 69 females with ages ranging from 10 to 65 years and weights ranging from 55.9 to 209 kg. 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 obesity ~~obese subjects~~ and 91 patients with rare genetic disorders of obesity.

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 population PK model was 28.7% (CL/F) and intraindividual variability was 27.6%.

The PK of setmelanotide in patients with BBS was similar to that obtained in the population of patients with POMC, PCSK1, and LEPR deficiency, suggesting the disease state alone does not impact the PK of setmelanotide.

[...]

Elderly population

~~Setmelanotide has not been evaluated in elderly patients.~~

Available data in a small sample of elderly patients suggest no marked changes in setmelanotide exposure with increased age. However, these data are too limited to draw definite conclusions.

Renal impairment

Pharmacokinetic analysis showed a 12%, 26%, and 49% lower clearance (CL/F) of setmelanotide in patients with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, as compared to patients with normal renal function.

POMC, including PCSK1, deficiency and LEPR deficiency

No dose adjustments for patients with mild (estimated glomerular filtration rate [eGFR] of 60-89 ~~mL~~ml/min/1.73 m²) or moderate renal impairment (eGFR of 30-59 ~~mL~~ml/min/1.73 m²) are needed. Dose adjustments are recommended for patients with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) (see section 4.2). Setmelanotide should not be administered to patients with end-stage renal disease (eGFR <15 ~~mL~~ml/min/1.73 m²) (see section 4.2).

Bardet-Biedl Syndrome

No dose adjustments for patients with mild (estimated glomerular filtration rate [eGFR] of 60-89 ml/min/1.73 m²) or moderate renal impairment (eGFR of 30-59 ml/min/1.73 m²) are needed. Dose

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

adjustments are recommended for patients with severe renal impairment (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m²) (see section 4.2). Setmelanotide should not be administered to patients with end-stage renal disease (eGFR <15 ml/min/1.73 m²) (see section 4.2).

Hepatic impairment

Setmelanotide is stable in human, rat, and monkey hepatocytes; therefore, a study in **hepatically impaired** patients with hepatic impairment was not conducted. IMCIVREE should not be used in patients with hepatic impairment.

Body weight

Setmelanotide CL/F varied with body weight according to a fixed allometric relationship.

Gender

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of setmelanotide were observed based on sex.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity, carcinogenicity, fertility, teratogenicity, or postnatal development.

להלן העדכונים בעלון לצרכן לאור הרחבת ההתוויה (מסומנים בכחול):

1. למה מיועדת התרופה?

אימסיברי מיועדת לטיפול בהשמנת יתר ולשליטה בתחושת הרעב המקושרים למצבים הגנטיים המוכחים הבאים: תסמונת ברדט-בידל (BBS), אובדן בתפקוד שני האללים של הגנים pro-opiomelanocortin (POMC) ו-PCSK1, אובדן בתפקוד שני האללים של הגן leptin receptor (LEPR), במבוגרים ובילדים בני 6 שנים ומעלה.

[...]

3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

המינון המקובל בדרך כלל הוא:

אובדן בתפקוד שני האללים של הגנים pro-opiomelanocortin (POMC) ו-PCSK1, אובדן בתפקוד שני האללים של הגן leptin receptor (LEPR).

המינונים המומלצים במבוגרים ומתבגרים בני 12 שנים ומעלה הינם:

הטיפול יתחיל עם 1 מ"ג ליום (זריקה של 0.1 מ"ל) למשך השבועיים הראשונים, ולאחר מכן יעלה ל-2 מ"ג (0.2 מ"ל) ליום.

אם מינון זה אינו מספיק, ותופעות הלוואי נסבלות, הרופא עשוי להעלות את המינון ל-2.5 מ"ג (0.25 מ"ל) ליום.

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

אם מינון זה אינו מספיק, ותופעות הלוואי נסבלות, הרופא עשוי להעלות את המינון ל-3 מ"ג (0.3 מ"ל) ליום.

<u>שבוע הטיפול</u>	<u>מינון ליום במ"ג</u>	<u>נפח להזרקה</u>
שבועות 1-2	1 מ"ג פעם ביום	0.1 מ"ל פעם ביום
שבוע 3 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
אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות	3 מ"ג פעם ביום	0.3 מ"ל פעם ביום

המינונים המומלצים בילדים בני 6 עד 12 שנים הינם:

<u>שבוע הטיפול</u>	<u>מינון ליום במ"ג</u>	<u>נפח להזרקה</u>
שבועות 1-2	0.5 מ"ג פעם ביום	0.05 מ"ל פעם ביום
שבועות 3-5	1 מ"ג פעם ביום	0.1 מ"ל פעם ביום
שבוע 6 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

[...]

סדרום ברדט-בידל

המינונים המומלצים במבוגרים ומתבגרים בני 16 שנים ומעלה הינם:

<u>שבוע הטיפול</u>	<u>מינון ליום במ"ג</u>	<u>נפח להזרקה</u>
שבועות 1-2	2 מ"ג פעם ביום	0.2 מ"ל פעם ביום
שבוע 3 ואילך (אם תופעות הלוואי נסבלות)	3 מ"ג פעם ביום	0.3 מ"ל פעם ביום

אם תופעות הלוואי של המינון ההתחלתי 2 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-1 מ"ג (0.1 מ"ל). אם תופעות הלוואי של 1 מ"ג פעם ביום נסבלות, העלייה ההדרגתית במינון תימשך בהתאם לטבלה.

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 3 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-2 מ"ג, ויהיה עליך להמשיך במינון זה.

המינונים המומלצים בילדים ומתבגרים בגילאי 6 עד 16 שנים הינם:

<u>שבוע הטיפול</u>	<u>מינון ליום במ"ג</u>	<u>נפח להזרקה</u>
שבוע 1	1 מ"ג פעם ביום	0.1 מ"ל פעם ביום
שבוע 2 (אם תופעות הלוואי נסבלות)	2 מ"ג פעם ביום	0.2 מ"ל פעם ביום
שבוע 3 (אם תופעות הלוואי נסבלות)	3 מ"ג פעם ביום	0.3 מ"ל פעם ביום

אם תופעות הלוואי של המינון ההתחלתי 1 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-0.5 מ"ג (0.05 מ"ל). אם תופעות הלוואי של 0.5 מ"ג נסבלות, העלייה ההדרגתית במינון תימשך בהתאם לטבלה.

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 3 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-2 מ"ג, ויהיה עליך להמשיך במינון זה.

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

המינונים המומלצים במתבגרים בגילאי 16 עד 17 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>0.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.05 מ"ל פעם ביום</u>
<u>שבוע 3 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>אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות</u>	<u>2 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.2 מ"ל פעם ביום</u>
<u>אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות</u>	<u>2.5 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.25 מ"ל פעם ביום</u>
<u>אם המינון אינו מספיק ותופעות הלוואי נסבלות</u>	<u>3 מ"ג פעם ביום</u>	<u>0.3 מ"ל פעם ביום</u>

אם תופעות הלוואי של המינון ההתחלתי 0.5 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-0.25 מ"ג (0.025 מ"ל). אם תופעות הלוואי של 0.25 מ"ג פעם ביום נסבלות, העלייה ההדרגתית במינון תימשך בהתאם לטבלה.

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 3 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-2.5 מ"ג, ויהיה עליך להמשיך במינון זה.

המינונים המומלצים בילדים ומתבגרים בגילאי 6 עד 16 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 (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 6 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>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.

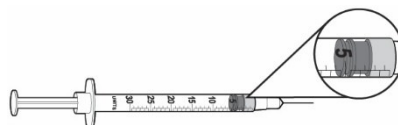
אם תופעות הלוואי של המינון 2 מ"ג אינן נסבלות, המינון יופחת ל-1 מ"ג, ויהיה עליך להמשיך במינון זה.

[...]

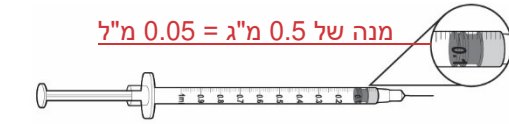
שלב 4 – הכן את המזרק

- השתמש במזרק 1 מ"ל או קטן יותר, עם מחט המתאימה להזרקה תת עורית.
- 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 ועובי מחט של 29 עד 31 ואורך מחט של 6 עד 13 מ"מ, המתאים לזריקה תת עורית.

מנה של 0.25 מ"ג = 0.025 מ"ל או 2.5 יחידות (מוצג כשנתות בין המספרים)



- 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 ועובי 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 **או דהויים** על העור
- **שומות או נגעים חדשים על העור**
- כאב, חבורות או דלקת (אדמומיות ו/או נפיחות) באתר ההזרקה
- **בחילה/הרגשה כללית רעה או בחילה (הקאות)**
- כאב ראש
- **זקפת מין ספונטית**

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

- עור יבש, אדום או מגרד
- **פריחה**
- כאב
- **צמרמורת**
- הזעה מוגברת
- **אזורים או כתמים דהויים על העור**
- **נגעים על העור**
- **נשירת שיער**
- עייפות
- **הקאות**
- **חולשה**
- **יובש בפה**
- **כאב בבטן עליונה**
- **שלשולים-גזים**
- עצירות
- כאב בטן
- סחרחורת
- **זקפות מוגברות**
- בעיות שינה
- **הרגשת דכדוך**
- **שינוי בגירווי מיני**

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

- חשק מיני מוגבר
- נגע בעור
- כאב גב
- התכווצויות שרירים
- כאבים בידיים או רגליים
- גלי חום
- ורטיגו
- שינוי בגון לובן העיניים
- ורטיגו
- כאבי שרירים

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

- כתמים חומים או נמשים על העור
- אדמומיות של העור
- פריחה
- קיום או פסים על העור
- שינוי בצבע שיער
- בליטה על העור
- דלקת בעור
- שינויים בצבע הציפורן או חריצים בציפורן
- כאבים בחזה
- רגישות לחום או קור
- גירוד מסביב למקום ההזרקה
- צמרמורת
- תחושת קור
- הרגשת חום
- חניכיים דהויים
- נפיחות בבטן
- עלייה בכמות הרוק
- גזים
- צרבת
- ישנוניות
- עלייה ברגישות הראייה, קול, מגע וריח
- כאב ראש מיגרנוטי
- איבוד או שינוי בחוש הריח
- הפרעות בחוש הטעם
- חרדה
- שינוי במצב הרוח
- הפרעות בשפיקה
- חוסר יכולת נשית להשיג או לשמור על עוררות מינית
- אי נוחות או רגישות באיבר המין
- עלייה או ירידה בחשק המיני
- הפרעה באיבר המין הנשי
- מצב רוח מדוכא
- הפרעת שינה
- נגע בעין
- סיוטים
- שומה שטוחה, צבעונית על העור
- כאבי פרקים
- פיהוקים
- שיעול
- נזלת
- כאבים בשרירים או בעצמות החזה

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

- שינוי בגוון לובן העיניים
- הצהבה של העיניים
- גלי חום
- נשירת שיער

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