

ינואר 2018

הנדון: עדכון עלון לרופא ולצרכן לתכשיר Jardiance 10mg, 25 mg (empagliflozin)

רופא/ה יקר/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בורינגר אינגלהיים מבקשת לעדכן על עדכון העלונים לרופא ולצרכן בדצמבר 2017 כמפורט בהמשך. ההתוויות המאושרות לפי משרד הבריאות הישראלי:

JARDIANCE IS INDICATED:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glyceemic control in adults with type 2 diabetes mellitus
- to reduce the risk of cardiovascular death in adult patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.

העדכונים הבאים נוספו/נמחקו מעלוני התכשיר. טקסט בצבע אדום מהווה תוספת מידע, טקסט מודגש הינו החמרה, טקסט עם קו חוצה מהווה מחיקה מגוף העלון. רק העדכונים המשמעותיים מוצגים בעדכון זה.

בברכה,

חברת בורינגר אינגלהיים ישראל

7 CONTRAINDICATIONS

- History of serious hypersensitivity reaction to empagliflozin or any of the excipients in JARDIANCE [see *Warnings and Precautions (8.7)*].
- Severe renal impairment, end-stage renal disease, or dialysis [see *Use in Specific Populations (11.6)*].

...

8. WARNINGS AND PRECAUTIONS

8.7 Hypersensitivity Reactions

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions, (e.g., angioedema) in patients treated with JARDIANCE. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue JARDIANCE; treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. JARDIANCE is contraindicated in patients with a previous serious hypersensitivity reaction to empagliflozin or any of the excipients in JARDIANCE [see *Contraindications (7)*].

...

8.9 Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in ongoing long-term clinical studies with another SGLT2 inhibitor. It is unknown whether this constitutes a class effect. Like for all diabetic patients it is important to counsel patients on routine preventative footcare.

9.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during postapproval use of JARDIANCE. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Ketoacidosis [see *Warnings and Precautions (8.2)*]
- Urosepsis and pyelonephritis [see *Warnings and Precautions (8.4)*]
- Angioedema [see *Warnings and Precautions (8.7)*]
- Skin reactions (e.g., rash, urticaria)

11.1 Pregnancy

Data

Animal Data

Empagliflozin dosed directly to juvenile rats from postnatal day (PND) 21 until PND 90 at doses of 1, 10, 30 and 100 mg/kg/day caused increased kidney weights and renal tubular and pelvic dilatation at 100 mg/kg/day, which approximates 13-times the maximum clinical dose of 25 mg, based on AUC. These findings were not

observed after a 13 week drug-free recovery period. These outcomes occurred with drug exposure during periods of renal development in rats that correspond to the late second and third trimester of human renal development.

In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, empagliflozin was administered for intervals coinciding with the first trimester period of organogenesis in humans. Doses up to 300 mg/kg/day, which approximates 48-times (rats) and 128-times (rabbits) the maximum clinical dose of 25 mg (based on AUC), did not result in adverse developmental effects. In rats, at higher doses of empagliflozin causing maternal toxicity, malformations of limb bones increased in fetuses at 700 mg/kg/day or 154 times the 25 mg maximum clinical dose. **Empagliflozin crosses the placenta and reaches fetal tissues in rats.** In the rabbit, higher doses of empagliflozin resulted in maternal and fetal toxicity at 700 mg/kg/day, or 139 times the 25 mg maximum clinical dose.

11.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of JARDIANCE in human milk, the effects of JARDIANCE on the breastfed infant or the effects on milk production. Empagliflozin is present in the milk of lactating rats [see Data]. Since human kidney maturation occurs *in utero* and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney.

Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, **including the potential for empagliflozin to affect postnatal renal development,** advise women that use of JARDIANCE is not recommended while breastfeeding.

עדכונים בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) או אם חווית בעבר רגישות (אלרגיה) חמורה לחומר הפעיל אמפגליפלוזין או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הלא פעילים ראה סעיף 6 – מידע נוסף).
- אתה סובל מאי-ספיקה כלייתית חמורה, מחלת כליות סופנית או עובר טיפולי דיאליזה.
- **אם הנך בהריון או מניקה.**

הריון והנקה

אם הנך בהריון, חושבת שהנך בהריון, מתכננת הריון או מניקה, יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני השימוש בתרופה זו.

אין להשתמש בג'ארדיאנס אם הנך בהריון. אין מידע לגבי השפעת התרופה על העובר. **ג'ארדיאנס עלול לפגוע בעובר שלך. אם הנך נכנסת להריון בזמן הטיפול בג'ארדיאנס, ספרי לרופא שלך בהקדם.** היוועצי ברופא שלך לגבי הדרך הטובה ביותר לאזן את רמות הסוכר בדם במהלך ההריון.

אין להשתמש בג'ארדיאנס אם הנך מניקה. אין מידע לגבי מעבר התרופה לחלב האם. **ג'ארדיאנס עלול לעבור לחלב האם שלך ולפגוע בתינוקך.** היוועצי ברופא שלך לגבי הדרך הטובה ביותר להזין את תינוקך בזמן הטיפול בג'ארדיאנס.

...

בדיקות ומעקב

- דיאטה ופעילות גופנית יכולים לסייע לגוף שלך להשתמש בסוכר בדם בצורה טובה יותר. חשוב לשמור על דיאטה ותכנית פעילות גופנית המומלצת על ידי הרופא בזמן הטיפול בג'ארדיאנס. בדומה לטיפולים נוספים במחלת הסוכרת, מומלץ לעקוב באופן תקופתי אחר התגובה לטיפול. ייתכן והרופא ימליץ על טיפול בתרופות נוספות כדי להגיע ליעדי המטרה בטיפול במחלתך.
- מומלץ להעריך תפקודי כליות לפני התחלת הטיפול בג'ארדיאנס ותקופתית בעת הטיפול בג'ארדיאנס, בייחוד בקרב מטופלים קשישים או מטופלים עם הפרעה בתפקודי כליות (ראה סעיף 2 – "מטופלים עם הפרעה בתפקודי כליות").
- **רגל סכרתית: חשוב להקפיד על בדיקה תקופתית קבועה של כפות הרגליים בהתאם להמלצות של המטפל הרפואי שלך.**

4. תופעות לוואי

מידע חשוב בנוגע לג'ארדיאנס:

- יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי במידה והנך חווה את אחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות:
- **חמצת קטוטית - Ketoacidosis (רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן):**
חמצת קטוטית הופיעה באנשים עם סוכרת מסוג 1 או סוכרת מסוג 2 במהלך הטיפול בג'ארדיאנס. חמצת קטוטית יכולה להיות מצב מסכן חיים וייתכן ותצריך טיפול בבית חולים. חמצת קטוטית עלולה להופיע בזמן הטיפול בג'ארדיאנס גם אם רמות הסוכר בדם נמוכות מ- 250 מ"ג/ד"ל. הפסק להשתמש בג'ארדיאנס ופנה מיד לרופא שלך במידה ואתה חווה את אחד התסמינים הבאים: בחילות, הקאות, כאבי בטן, עייפות וקושי בנשימה.
במידה ואתה חווה אחד מהתסמינים הנ"ל במהלך הטיפול בג'ארדיאנס, בדוק את רמת הקטונים בשתן במידה ומתאפשר, גם אם רמות הסוכר שלך בדם נמוכות מ- 250 מ"ג/ד"ל.
 - **זיהומים חמורים בדרכי השתן:**
זיהומים חמורים בדרכי השתן אשר עלולים להביא לאשפוז, קרו לאנשים שהשתמשו בג'ארדיאנס. דווח לרופא שלך במידה ויש לך סימנים או תסמינים של זיהום בדרכי השתן כגון צריבה במתן שתן, תכיפות ודחיפות במתן שתן, כאב באגן הירכיים, או דם בשתן. לפעמים אנשים עלולים לסבול גם מחום, כאב גב, בחילות או הקאות.
 - **בעיות בכליות.** כשל כלייתי פתאומי קרה במטופלים שהשתמשו בג'ארדיאנס. פנה לרופא מיד אם הנך ממעיט במזון או בשתיה בעקבות מחלה או אם אינך מסוגל לאכול או במידה והנך מתחיל לאבד נוזלים בעקבות הקאות, שלשולים או שהייה ממושכת בשמש.
 - **היפוגליקמיה (רמת סוכר נמוכה בדם).** אם אתה נוטל ג'ארדיאנס עם תרופה נוספת העלולה לגרום לרמות סוכר נמוכות בדם, כגון אינסולין או סולפונילאוריאה, הסיכון שלך לסבול מרמות נמוכות של סוכר בדם גבוה יותר. ראה סעיף 2 – "תגובות בין תרופתיות" למידע נוסף. סימנים אפשריים לרמת סוכר נמוכה בדם: עצבנות, ישנוניות, סחרחורת, רעד, הזעה, חרדה, בלבול, קצב לב מהיר, רעב מוגבר, כאב ראש, חולשה.

הרופא ינחה אותך איך לטפל ברמות סוכר נמוכות בדם ואיך לפעול אם מופיע כל אחד מהסימנים לעיל. אם מופיעים תסמינים של רמת סוכר נמוכה בדם, יש לאכול טבליות גלוקוז, חטיף עתיר סוכר או לשתות מיץ פירות. מדוד את רמת הסוכר בדמך אם אפשר ונוח.

תגובות אלרגיות (רגישות יתר). תגובות אלרגיות חמורות התרחשו בקרב מטופלים הנוטלים ג'ארדיאנס. תסמיני תגובה אלרגית יכולים לכלול:

- התנפחות של הפנים, השפתיים, הגרון או איזורים אחרים של העור שלך
- קושי בבליעה או בנשימה
- נגעי עור בולטים ואדומים (סרפדת)

אם הנך חווה תסמין כלשהו מהרשימה, הפסק ליטול ג'ארדיאנס ופנה מיידית לרופא המטפל או לחדר המיון הקרוב לביתך.

• עלייה בשומנים בדם.

...

תופעות לוואי שדווחו לאחר השיווק ולא ניתן להגדיר את שכיחותן: חמצת קטוטית (ketoacidosis) (ראה תופעות לוואי חמורות לעיל), דלקת כליה ואגן הכליה (Pyelonephritis) ואלח דם כתוצאה מזיהום במערכת השתן (Urosepsis), התנפחות של הפנים, השפתיים, הגרון (אנגיואדמה), תגובות עוריות (למשל פריחה או סרפדת).