

ספטמבר 2023

TRAJENTA DUO 2.5 MG / 500 MG
טרג'נטה דואו 2.5 מ"ג / 500 מ"ג
linagliptin 2.5 mg, metformin
HCl 500 mg
film coated tablets

TRAJENTA DUO 2.5 MG / 850 MG
טרג'נטה דואו 2.5 מ"ג / 850 מ"ג
linagliptin 2.5 mg, metformin
HCl 850 mg
film coated tablets

TRAJENTA DUO 2.5 MG / 1000 MG
טרג'נטה דואו 2.5 מ"ג / 1000 מ"ג
linagliptin 2.5 mg, metformin
HCl 1000 mg
film coated tablets

הנדון: עדכון עלונים

רופא/ה יקר/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים שבנדון.

ההתוויות הרשומות לתכשירים בישראל:

As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both linagliptin and metformin is appropriate.

TRAJENTA DUO should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.

TRAJENTA DUO has not been studied in patients with a history of pancreatitis.

It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at an increased risk for the development of pancreatitis while using TRAJENTA DUO.

השינויים המשמעותיים ביותר בעלונים סומנו מטה:

טקסט עם קו תחתון מציין טקסט שהוסף לעלון.

טקסט עם קו חוצה מציין טקסט שהוסר מהעלון.

בנוסף לשינויים המשמעותיים המופיעים בהודעה זו, קיימים עדכונים נוספים בעלונים לרופא ולצרכן. למידע המלא יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן המאושרים.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות.

כמו כן, ניתן לקבלם על-ידי פנייה לבעל הרישום:

בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ, רח' מדינת היהודים 89 הרצליה פיתוח, טלפון 09-9730500

ב ב ר כ ה,
אנה גלר הורוביץ
רוקחת ממונה
בורינגר אינגלהיים ישראל

8.4-3 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

~~Insulin secretagogues and insulin are known to cause hypoglycemia. The use of linagliptin~~ The risk of hypoglycemia is increased when TRAJENTA DUO is used in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin was associated with a higher rate of hypoglycemia compared with placebo in clinical trials [see Adverse Reactions (9.1)]. Metformin may increase the risk of hypoglycemia when combined with insulin and/or an insulin secretagogue. Therefore, a lower dose dosage of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with TRAJENTA DUO [see Drug Interactions (10.3)].

9 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below or elsewhere in the prescribing information:

- Lactic Acidosis [see Warnings and Precautions (8.1)]
- Pancreatitis [see Warnings and Precautions (8.2)]
- ~~Heart Failure~~ [see Warnings and Precautions (8.3)]
- Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues [see Warnings and Precautions (8.43)]
- Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (8.54)]
- ~~Vitamin B12 Levels~~ Deficiency [see Warnings and Precautions (8.65)]
- Severe and Disabling Arthralgia [see Warnings and Precautions (8.76)]
- ~~Bullous Pemphigoid~~ [see Warnings and Precautions (8.87)]
- ~~Heart Failure~~ [see Warnings and Precautions (8.8)]

9.1 Clinical Trials Experience

[..]

Metformin

~~Decrease in Vitamin B₁₂ Absorption: Treatment with In~~ metformin has been associated with clinical trials of 29-week duration a decrease in to subnormal levels of previously normal serum vitamin B₁₂ absorption which may result in clinically significant vitamin B₁₂ deficiency (e.g., megaloblastic anemia) [see Warnings and Precautions (8.6)]. levels was observed in approximately 7% of patients.

בסעיף 10. Drug interactions עודכן המידע הבא:

Insulin or Insulin Secretagogues	
<u>Clinical Impact</u>	<u>The risk of hypoglycemia is increased when TRAJENTA DUO is used in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin.</u>
<u>Intervention</u>	Coadministration of TRAJENTA DUO with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin may require lower dosages of the insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia.

בסעיף 11. Use in specific populations עודכן המידע הבא:

11.1 Pregnancy

[...]

Linagliptin

No adverse developmental outcome was observed when linagliptin was administered to pregnant Wistar Han rats and Himalayan rabbits during the period of organogenesis at doses up to 240 mg/kg/day and 150 mg/kg/day, respectively. These doses represent approximately 943 times (rats) and 1,943 times (rabbits) the 5 mg maximum clinical dose, based on exposure. No adverse functional, behavioral, or reproductive outcome was observed in offspring following administration of linagliptin to Wistar Han rats from gestation day 6 to lactation day 21 at a dose 49 times the ~~5 mg~~ clinical maximum recommended human dose, based on exposure.

Linagliptin crosses the placenta into the fetus following oral dosing in pregnant rats and rabbits.

Metformin Hydrochloride HCl

Metformin ~~hydrochloride HCl~~ did not cause adverse developmental effects when administered to pregnant Sprague Dawley rats and rabbits at doses up to 600 mg/kg/day during the period of organogenesis. This represents an exposure of approximately 2- and 6-times a clinical dose of 2,000 mg, based on body surface area (mg/m²) for rats and rabbits, respectively.

11.2 Lactation

Risk Summary

There is ~~no limited~~ information regarding the presence of TRAJENTA DUO or its components (linagliptin or metformin) in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, linagliptin is present in rat milk. Limited published studies report that metformin is present in human milk [*see Data*]. ~~However, there is insufficient information to determine the effects of metformin on the breastfed infant and no available information on the effects of metformin on milk production.~~ Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TRAJENTA DUO and any potential adverse effects on the breastfed child from TRAJENTA DUO or from the underlying maternal condition.

[...]

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

נוספה הקדמה עם המידע הבא:

מידע חשוב:

מטפורמין, אחד המרכיבים בטרג'נטה דואו, עלול לגרום לתופעת לוואי נדירה אך חמורה הנקראת חמצת לקטית (lactic acidosis) (הצטברות של חומצה לקטית בדם) שעלולה לגרום למוות. חמצת לקטית היא מצב חירום רפואי המחייב טיפול בבית חולים. אם אתה חש תסמינים של חמצת לקטית הפסק ליטול טרג'נטה דואו ופנה לרופא מייד או גש לחדר המיון של בית החולים הקרוב ביותר (ראה גם סעיף 4 - "תופעות לוואי").

בסעיף 2. לפני השימוש בתרופה עודכן המידע הבא:

אין להשתמש בתרופה אם:

אין להשתמש בתרופה אם:

- הינך אתה רגיש (אלרגי) לחומרים הפעילים או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התכשיר התרופה (לרשימת המרכיבים הבלתי פעילים, ראה סעיף 6). תסמיני תגובה אלרגית חמורה לטרג'נטה דואו עלולים לכלול:
 - פריחה עורית, גרד, קשקשת או קילוף בעור;
 - סרפדת (אזורים כתמים מוגבהים ואדומים על הבעור שלך) (סרפדת);
 - נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון והגרון שלך, אשר עלולה לגרום לקשיים לקושי בנשימה או בבליעה
 - קושי בבליעה או בנשימה.
- אם הינך אתה חווה אחד מהתסמינים לעילתסמין כלשהו מתסמינים אלה, הפסק את נטילת התרופה לטיפול טרג'נטה דואו וצור קשר עם הרופא המטפל ופנה מיד לרופא שלך או גש לחדר המיון של בבית החולים הקרוב בהקדם האפשרי ביותר.
- יש לך תפקוד כלייתי ירוד באופן חמור (הרופא שלך יגדיר מהי רמת הפגיעה בתפקוד הכלייתי שלך).
- הינך אתה סובל מסוכרת מסוג 1 (גופך אינו מייצר אינסולין), או הינך סובל ממצב חריף או כרוני של חמצת מטבולית, כולל חמצת קטוטית של סוכרת (diabetic ketoacidosis), רמות מוגברות של קטונים בדם ו/או בשתן). טרג'נטה דואו אינה מתאימה לטיפול במצבים אלו.
- אתה סובל ממצב רפואי שנקרא חמצת מטבולית או חמצת קטוטית סוכרתית (רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן).
- הינך סובל מתפקוד כלייתי ירוד באופן חמור (הרופא שלך יגדיר מהי רמת הפגיעה בתפקוד הכלייתי שלך).

1. חמצת לקטית:

מטפורמין הידרוכלוריד, אחד המרכיבים בטרג'נטה דואו, יכול לגרום לתופעת לוואי נדירה אך חמורה הנקראת חמצת לקטית (lactic acidosis) המתבטאת בהצטברות של חומצה לקטית בדם ועלולה לגרום למוות. חמצת לקטית הינה מצב חירום רפואי המחייב טיפול בבית חולים. אם אתה חש את התסמינים של חמצת לקטית הפסק טיפול בטרג'נטה דואו וגש לרופא מיד (ראה פירוט בסעיף 4 – "תופעות לוואי").

יש להפסיק ליטול טרג'נטה דואו ולהיוועץ ברופא מיד או לגשת לחדר מיון אם מופיע אחד מהתסמינים הבאים של חמצת לקטית: תחושת חולשה או עייפות, כאבי שרירים לא רגילים, קשיינשימה, ישנוניות בלתי אופיינית או שינה לפרק זמן ארוך יותר מהרגיל, בעיות בלתי מוסברות בקיבה או מעי המלוות בבחילות והקאות או שלשולים, הרגשת קור, בכפות הידיים והרגליים, סחרחורת, קצב הלב לא סדיר או איטי.

רוב האנשים שפיתחו חמצת לקטית בזמן הטיפול במטפורמין סבלו מבעיות נוספות, אשר בשילוב עם מטפורמין הידרוכלוריד הובילו לחמצת לקטית. **הסיכוי גבוה יותר לפתח חמצת לקטית אם הינך:**

- סובל מבעיות חמורות בכליה.
- סובל מבעיות בכבד.
- שותה הרבה אלכוהול (לעיתים תכופות, או בזמן קצר) (ראה בסעיף "שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול").
- סובל מהתייבשות (איבוד רב של נוזלי גוף). הדבר עלול לקרות אם אינך שותה מספיק נוזלים /או במצבים של חום, הקאות או שלשולים. התייבשות יכולה לקרות גם במקרה של הזעה מרובה במהלך פעילות רגילה או פעילות גופנית.
- עובר בדיקות רנטגן מסוימות עם הזרקת חומרי צבע או חומרי ניגוד.
- עובר ניתוח או הליכים אחרים אשר מצריכים הגבלת כמות המזון ונוזל שהינך אוכל ושותה.
- סובל מאי ספיקת לב.
- סובל מהתקף לב, זיהום חמור או שבץ.
- הינך בן 65 ומעלה.

יש לפנות לרופא אם הינך סובל מאחת הבעיות מעלה. יש לעדכן את הרופא כי הינך נוטל טרג'נטה דואו לפני ניתוח או צילומי רנטגן. ייתכן שהרופא יחליט להפסיק את הטיפול בטרג'נטה דואו באופן זמני אם הינך עובר ניתוח או צילומי רנטגן מסוימים.

2. דלקת לבלב (ראה פירוט בסעיף 4 "תופעות לוואי") יכולה להופיע במטופלים בטרג'נטה דואו, עלולה להיות חמורה ואף מסכנת חיים. בעיות רפואיות מסוימות עלולות להעלות את הסיכון לדלקת לבלב. היוועץ ברופא לפני הטיפול בטרג'נטה דואו אם אחד המצבים הבאים חל עליך בהווה או בעבר:

- דלקת לבלב.
- אבנים בכיס המרה.
- בעל עבר של אלכוהוליזם.
- רמות טריגליצרידים גבוהות בדם.

יש להפסיק ליטול טרג'נטה דואו ולהיוועץ ברופא מיד אם מופיע כאב בטן חמור שאינו חולף. ייתכן שתרגיש שהכאב עובר מהבטן עד לגב שלך. הכאב יכול להופיע עם או ללא הקאות. אלו עלולים להיות תסמינים לדלקת לבלב. אם סבלת בעבר מדלקת לבלב, לא ידוע האם הסיכוי שלך לחלות בדלקת לבלב הינו גדול יותר בזמן הטיפול בטרג'נטה דואו.

3. אי ספיקת לב: לפני הטיפול בטרג'נטה דואו, ספר לרופא אם הינך סובל או סבלת בעבר מאי ספיקת לב או מבעיות בכליות. היוועץ ברופא מיד אם הינך חווה אחד מהתסמינים הבאים:

- קוצר נשימה מתגבר או קשיי נשימה, בייחוד בשכיבה.
- התנפחות או אצירת נוזלים, בייחוד בכפות הרגליים, הקרסוליים או הרגליים.
- עלייה מהירה ובלתי רגילה במשקל.
- עייפות בלתי רגילה.

כל אלה עלולים להיות תסמינים של אי ספיקת לב. אי ספיקת לב הינו מצב שבו הלב שלך אינו מזרים דם בכמות מספקת.

לפני הטיפול בטרג'נטה דואו, ספר לרופא על מצבך הרפואי. כולל אם:

- הינך סובל או סבלת בעבר מדלקת לבלב (פנקראטיטיס).
- הינך סובל מבעיות בכליה.
- הינך סובל מליקוי בתפקוד מבעיות הבכבד, הלב (כולל אי ספיקת לב) או מכל בעיה רפואית אחרת.
- הינך סובל מבעיות לב, כולל אי ספיקת לב.
- הינך בן 65 שנים ומעלה.
- אתה נוהג לשתות אלכוהול לעיתים תכופות מאוד, או לשתות הרבה אלכוהול בזמן קצר (שתיה הזלית, binge drinking). (ראה סעיף "שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול")
- הינך עומד לקבל זריקת חומר צבע או ניגוד לצורך צילום רנטגן. ייתכן שיהיה צורך להפסיק את נטילת טרג'נטה דואו לזמן קצר. היוועץ ברופא המטפל שלך לגבי מועד הפסקת נטילת טרג'נטה דואו ומועד התחלת נטילתה בשנית.
- הינך חולה בסוכרת מסוג 1. טרג'נטה דואו אינה מיועדת לשימוש לטיפול במטופלים הסובלים מסוכרת מסוג 1.
- הינך סובל מרמות נמוכות של ויטמין B₁₂ בדם בדמר. ראה סעיף "בדיקות ומעקב".
- הינך בהיריון או מתכננת להכנס להיריון, מיניקה או מתכננת הנקה – ראי סעיף "היריון הנקה ופוריות".
- הינך מיניקה או מתכננת להניק. ראי סעיף "היריון הנקה ופוריות". ייתכן שטרג'נטה דואו עוברת בחלב אם ועלולה לפגוע בתינוק שלך. אם הינך נוטלת טרג'נטה דואו היוועץ ברופא המטפל שלך לגבי הדרך הטובה ביותר להאכיל את תינוקך.
- הינך אישה שלא עברה את בגיל טרום-המעבר (בפרה-מנופאזה) ואין לך ווסת סדירה או שהווסת לא מופיעה כלל. ראי סעיף "הריון, הנקה ופוריות".
- בעלת מחזור בלתי סדיר או שאינה חווה מחזור כלל. כיוון שטרג'נטה דואו עלולה לגרום לשחרור ביצית מן השחלה אצל האישה (ביון). זה עלול להגביר את הסיכוי להרות. דווחי לרופא שלך מיד אם הרית במהלך הטיפול בטרג'נטה דואו.

לאזהרות מיוחדות נוספות הנוגעות לתופעות הלוואי החמורות הבאות, ראה סעיף 4 "תופעות לוואי":

- | | |
|--------------------------------------|--|
| ○ חמצת לקטית | ○ רמות נמוכות של ויטמין B ₁₂ (חסר בויטמין B ₁₂) |
| ○ דלקת לבלב | ○ כאבי מפרקים חמורים הגורמים למוגבלות |
| ○ רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה) | ○ תגובה עורית |
| ○ תגובות אלרגיות (יתר) | ○ אי ספיקת לב |

[...]

בדיקות ומעקב

- בתקופת הטיפול יש לבדוק את רמות הסוכר בדם, בהתאם להוראות הרופא.
- נטילת מטפורמין הידרוכלוריד (אחד המרכיבים של טרג'נטה דואו) עלולה לגרום לירידה ברמות של ויטמין B₁₂ בדם. לכן ייתכן שהרופא שלך יבקש שתבצע בדיקות דם לבדיקת רמות ויטמין B₁₂.
- הרופא יפנה אותך לבדיקות דם על מנת לבדוק את תפקוד הכליות שלך לפני ובמהלך הטיפול בטרג'נטה דואו.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

אם הינך אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. טרג'נטה דואו עלולה להשפיע על האופן בו תרופות אחרות פועלות ותרופות

אחרות עלולות להשפיע על האופן שבו טרג'נטה דואו פועלת. במיוחד ספר לרופא אם אתה לוקח:

- אינסולין או תרופות אחרות להורדת הסוכר בדם: בייחוד התרופות סולפונילאוריאה או אינסולין. שילוב תרופות אלה עם טרג'נטה דואו מעלה את הסיכון לירידה ברמת הסוכר בדם (היפוגליקמיה). אנא ראה סעיף 2 תחת "אין להשתמש בתרופה אם" לעיל וסעיף 4 "תופעות לוואי".
- משתנים, קורטיקוסטרואידים, פנותיאזינים, תרופות לבלוטת התריס, תכשירים אסטרוגנים, אמצעי מניעה לנטילה דרך הפה, פניטואין, חומצה ניקוטין, תרופות סימפטומימטיות, תרופות מקבוצת חוסמי תעלות סידן ואיזוניאזיד. תרופות אלה עלולות לגרום ליתר סוכר בדם (היפרגליקמיה) ולהוביל לאיבוד האיזון של רמות הסוכר בדם.
- ריפאמפיצין, (אנטיביוטיקה לטיפול בשחפת): השילוב עלול להוריד את היעילות של טרג'נטה דואו.
- רנולזין, ואנדטניב, דולוטגרור וסימטידין: השילוב עלול להעלות את רמות המטפורמין (אחד ממרכיבי טרג'נטה דואו) בדם ולהעלות סיכון לחמצת לקטית.
- טופיראמאט (תרופה לטיפול בהתקפים אפילפטיים), זוניסאמיד, אצטזולמיד או דיכלורפנמיד: השילוב עלול להעלות את הסיכון לחמצת לקטית (ראה גם סעיף 4-2 "תופעות לוואי" תחת "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה").

הכר את התרופות שהינך נוטל. שמור רשימה שלהן על מנת להראות לרופא ולרוקח כשהינך מקבל תרופה חדשה.

שימוש בתרופה ומזון

יש ליטול את התרופה עם הארוחות. נטילה עם מזון יכולה להפחית את הסיכון להפרעות במערכת העיכול.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול

יש להימנע מצריכת אלכוהול לעיתים קרובות מאוד או בכמויות גבוהות בזמן קצר. צריכת אלכוהול מגבירה את הסיכון לחוות תופעות לוואי.

היריון, הנקה ופוריות

- אם הינך בהיריון, מתכננת היריון, או מיניקה או מתכננת להניק, יש להיוועץ ברופא לפני השימוש.
- אין מידע לגבי השפעת התרופה על העובר. לא ידוע אם טרג'נטה דואו תזיק לעובר. אם הינך בהיריון, דברי עם הרופא שלך בנוגע לדרך הטובה ביותר לשלוט לאזן את ברמות הסוכר בדמך בזמן ההיריון.
- אין מידע לגבי מעבר התרופה לחלב האם. טרג'נטה דואו עלולה לעבור לחלב האם ועלולה להזיק לתינוק. התייעצי עם הרופא שלך על הדרך הטובה ביותר להאכלת תינוקך בעת השימוש בתרופה אם הינך נוטלת טרג'נטה דואו.
- אם הינך אישה שלא עברה את גיל המעבר (בפרהמנופאזה), ואין לך ווסת סדירה או שהווסת לא מופיעה כלל, התייעצי עם הרופא המטפל לפני הטיפול בטרג'נטה דואו.
- טרג'נטה דואו עלולה לגרום לשחרור ביצית מהשחלה (ביוץ). זה עלול להגביר את הסיכויים להיכנס להיריון. ספרי מיד לרופא שלך אם נכנסת להיריון בזמן נטילת טרג'נטה דואו.

בסעיף 4. תופעות לוואי עודכן המידע הבא:

כמו בכל תרופה, השימוש בטרג'נטה דואו עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן. ראה גם מידע חשוב בסעיף 2 תחת "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה".

טרג'נטה דואו עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, הכוללות:

• חמצת לקטית:

מטפורמין הידרוכלוריד, אחד המרכיבים בטרג'נטה דואו, יכול לגרום לתופעת לוואי נדירה אך חמורה הנקראת חמצת לקטית (lactic acidosis) (הצטברות של חומצה לקטית בדם) שעלולה לגרום למוות. חמצת לקטית הינה מצב חירום רפואי ומחייבת טיפול בבית חולים.
הפסק ליטול טרג'נטה דואו ופנה לרופא מיד או גש לחדר מיון בבית החולים הקרוב ביותר אם אתה חווה תסמין כלשהו מהתסמינים הבאים של חמצת לקטית:

- מרגיש מאוד חלש ועייף
- סובל מכאב שרירים חריג (לא רגיל)
- סובל מבעיות בנשימה
- סובל מבעיות בלתי מוסברות בקיבה או במעי המלוות בבחילות והקאות או שלשולים
- סובל מישנוניות יוצאת דופן או ישן יותר זמן מהרגיל
- חש בקור, במיוחד בזרועות וברגליים
- חש בסחרחורת
- יש לך קצב לב איטי או לא סדיר

יש לך סיכוי גבוה יותר לפתח חמצת לקטית עם טרג'נטה דואו אם הינך:

- סובל מבעיות חמורות בכליה
- סובל מבעיות בכבד
- שותה הרבה אלכוהול (לעיתים תכופות מאוד או שותה הרבה בפרק זמן קצר) (ראה סעיף "שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול").
- סובל מהתייבשות (איבוד כמות רבה של נוזלי גוף). זה יכול לקרות אם הינך חולה עם חום, הקאות או שלשולים. התייבשות יכולה גם לקרות כשהינך מזיע הרבה בפעילות או באימון גופני ולא שותה מספיק נוזלים.
- עובר בדיקות רנטגן מסוימות עם הזרקת חומרי צבע או חומרי-ניגוד.
- עובר ניתוח או הליכים אחרים אשר בשבילם הינך צריך להגביל את כמות המזון והנוזל שהינך אוכל ושותה.
- סובל מאי ספיקת לב.
- סובל מהתקף לב, זיהום חמור או שבץ.
- בן 65 ומעלה.
- ספר לרופא אם הינך סובל מבעיה כלשהי מהרשימה מעלה. ספר לרופא שהינך נוטל טרג'נטה דואו לפני ניתוח או צילומי רנטגן. ייתכן שהרופא יחליט להפסיק לך את הטיפול בטרג'נטה דואו באופן זמני אם הינך עובר ניתוח או צילומי רנטגן מסוימים.

• **דלקת לבלב (פנקראטיטיס) שעלולה להיות חמורה ולהוביל למוות (תופעת לוואי שאינה שכיחה - תופעה שמופיעה ב 10-1 משתמשים מתוך 1000). בעיות רפואיות מסוימות מעלות את הסיכון לדלקת לבלב.**

לפני תחילת הטיפול בטרג'נטה דואו, ספר לרופא אם אי פעם היו לך:

- דלקת לבלב (פנקראטיטיס)
- עבר של אלכוהוליזם
- אבנים בכיס המרה
- רמות טריגליצרידים גבוהות בדם

הפסק ליטול טרג'נטה דואו ופנה לרופא מיד אם יש לך כאב בטן (באיזור הקיבה) שהינו חמור ושאינו חולף. הכאב עלול להקרין מהבטן שלך לגב שלך. הכאב יכול להופיע עם או ללא הקאות. אלו עלולים להיות תסמינים של דלקת לבלב.

• רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה): (תופעת לוואי שכיחה-מופיעה ב 10-1 משתמשים מתוך 100).

אם הינך נוטל טרג'נטה דואו עם תרופה נוספת שיכולה לגרום לסוכר נמוך בדם, כגון סולפונילאוריאה או אינסולין, הסיכון שלך לסבול מרמות סוכר נמוכות בדם גבוה יותר. יתכן שיהיה צורך להוריד את המינון של תרופת הסולפונילאוריאה או האינסולין בעת שהינך נוטל טרג'נטה דואו. סימנים ותסמינים של סוכר נמוך בדם יכולים להתבטא בתופעות כגון עלולים לכלול: כאב ראש, דופק מהיר, רגזנות, סחרחורת, נמנום, הזעה, רעב, בלבול דפיקות לב מהירות, הזעה, רגזנות, נמנום, חולשה, סחרחורת, בלבול, רעד או ותחושת עצבנות. אם הינך נוטל טרג'נטה דואו עם תרופות נוספות אשר יכולות לגרום לרמות סוכר נמוכות בדם, כגון סולפונילאוריאה או אינסולין, הסיכון שלך לסבול מרמות סוכר נמוכות בדם גבוה יותר. אם הינך מבחין באחד או יותר מסימנים אלה, בדוק את רמות הסוכר בדם שלך, טפל בהן אם הן נמוכות ופנה לרופא.

• תגובות אלרגיות (רגישות יתר): (שכיחות לא ידועה). תגובות אלרגיות חמורות הופיעו אצל אנשים הנוטלים טרג'נטה דואו. התסמינים יכולים עלולים לכלול:

- נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון, הגרון ואזורים אחרים על בהעור שלך.
- אזורים מוגבהים, אדומים על גבי העור שלך (סרפדת).
- קושי בנשימה או בבליעה או בנשימה.
- סרפדת (אזורים מוגבהים ואדומים בעור).
- פריחה עורית, גרד, קשקשת או קילוף בעור.

אם מתפתחים תסמיני כלשהו מתסמינים אלה, תסמיני תגובה אלרגית חמורה יש להפסיק הפסק ליטול טרג'נטה דואו ופנה הטיפול ולפנות מיד לרופא שלך או גש לחדר המיון בבית החולים הקרוב ביותר.

• רמות נמוכות של ויטמין B₁₂ (חסר ב-ויטמין B₁₂): (תופעת לוואי שכיחה- מופיעה ב 10-1 משתמשים מתוך 100).

נטילת שימוש במטפורמין הידרוכלוריד לפרקים זמן ארוכים עלולה לגרום לירידה ברמות בכמות הויטמין B₁₂ בדם בדמך, במיוחד אם סבלת מרמות נמוכות של ויטמין B₁₂ בדמך מלפני כן. ייתכן שהרופא שלך יבקש שתבצע יפנה אותך לבדיקות דם לבדיקת על מנת לבדוק את רמות הויטמין B₁₂ שלך.

• כאבי מפרקים חמורים הגורמים למוגבלות: (שכיחות לא ידועה). מטופלים מסוימים אשר נוטל נוטלים תרופות מקבוצת מעכבי DPP-4, לינגליפטין, אחד המרכיבים בטרג'נטה דואו, עלולים לפתח כאבי מפרקים שעלולים שיכולים להיות חמורים ומגבילים (ארתרלגיה) ולגרום למוגבלות. פנה לרופא אם הינך סובל מכאבי מפרקים חמורים.

• תגובות תגובה עוריות: (תופעת לוואי שאינה שכיחה -תופעה שמופיעה ב 10-1 משתמשים מתוך 1000). מטופלים מסוימים אשר נוטל נוטלים תרופות מקבוצת הנקראות מעכבי DPP-4, אחד המרכיבים בטרג'נטה דואו, עלולים לפתח תגובה עורית הנקראת בולוס פמפיגואיד בולוס (bullous pemphigoid); אשר עלולה לדרוש טיפול בבית חולים. פנה לרופא מיד אם מתפתחות אצלך שלפוחיות או פצעים בחלק החיצוני של העור שלך (ארוזיט ארוזיה). ייתכן שהרופא המטפל שלך ימליץ על הפסקת יאמר לך להפסיק טיפול ליטול בטרג'נטה דואו.

• אי ספיקת לב (שכיחות לא ידועה). אי ספיקת לב פירושה שהלב שלך לא מזרים את הדם באופן מספק. לפני תחילת הטיפול בטרג'נטה דואו, ספר לרופא שלך אם אי פעם סבלת מאי ספיקת לב או שיש לך בעיות בכליות. פנה לרופא שלך מיד אם הינך חווה אחד מהתסמינים הבאים:

- קוצר נשימה שמתגבר או בעיות בנשימה, בייחוד כשהינך שוכב.
- נפיחות או אצירת נוזלים, בייחוד בכפות הרגליים, הקרסוליים או הרגליים.
- עלייה מהירה באופן חריג במשקל.
- עייפות חריגה.

אלה עלולים להיות תסמינים של אי ספיקת לב.

דלקת לבלב:

דלקת לבלב יכולה להופיע במטופלים בטרג'נטה דואו והיא עלולה להיות חמורה ואף מסכנת חיים (ראה גם סעיף 2 תחת "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה"): **יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם** מופיע כאב בטן חמור שאינו חולף. הכאב עלול להקרין לגב ויכול להופיע עם או ללא הקאות. ייתכן שאלו תסמינים לדלקת לבלב.

חמצת לקטית:

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם הינך מפתח אחד או יותר מהתסמינים של **חמצת לקטית** (ראה גם סעיף 2 תחת "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה"): הרגשת קור במיוחד בכפות ידיים וזרועות, סחרחורת, קצב הלב לא סדיר או איטי, הרגשת חולשה או עייפות, כאבי שרירים לא רגילים, קשיי נשימה, ישנוניות בלתי אופיינית או שינה לפרק זמן ארוך יותר מהרגיל, בעיות לא מוסברות בקיבה או במעי המלוות בבחילות והקאות או שלשול.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10):
רמת סוכר נמוכה בדם (היפוגליקמיה).

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

- אף סתום או נזלת; וכאב גרון + שלשול.
- תופעות לוואי שנצפו כתוצאה משימוש באחד המרכיבים של טרג'נטה דואו (לינגליפטין/מטפורמין): שיעול;
- דלקת בדרכי השתן
- רמת טריגליצרידים גבוהה בדם
- היפרליפידמיה (יתר שומן בדם)
- עליה במשקל
- עצירות;
- בדיקות מעבדה: עלייה בחומצה האורית, עלייה באנזימים המפרקים שומן (ליפאז), עלייה באנזים אמילאזעמילאז-ירידה ברמת יסטמין B12.
- בחילה
- הקאות
- גזים במערכת העיכול
- אי נוחות בבטן
- קלקול קיבה
- חולשה
- כאבי ראש

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

ירידה בתיאבון, רגישות יתר, בחילה, הקאה, נזק כבדי, פריחה.
תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000):
תגובות עוריות בצורת שלפוחיות ו/או פצעים (בולוס פמפיגואיד (bullous pemphigoid)), כיבים בפה.

תופעות לוואי נוספות:

- ירידה בתיאבון
- גרד
- כאבי שרירים

תופעות לוואי נוספות ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

- כיבים בפה
- דלקת בחלל הפה
- תמס שריר (Rhabdomyolysis)
- פריחה
- פגיעה כבדית
- גרד, דלקת לבלב, כאבי שרירים, נפיחות, חולשה, כאבי עיכול, אי נוחות בטנית וכאבי ראש.

בדיווחים ספונטניים לאחר שיווק התרופה היו דיווחים על תופעות לוואי כתוצאה משימוש באחד המרכיבים של טרג'נטה דואו (לינגליפטין/מטפורמין):

- פריחה
- דלקת לבלב חריפה שאף הובילה למוות
- רגישות יתר
- כאבי מפרקים חמורים ומגבילים
- כיבים בפה, דלקת בפה
- תגובות עוריות בצורת שלפוחיות ו/או פצעים (בולוס פמפיגואיד (bullous pemphigoid))
- נזק כבדי
- תמוס שריר (rhabdomyolysis)

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il>