

יולי 2023

Jardiance Duo 12.5 mg/850 mg
ג'ארדיאנס דואו 12.5 מ"ג / 850 מ"ג
empagliflozin 12.5 mg, metformin HCl 850 mg
film coated tablets

Jardiance Duo 5 mg/850 mg
ג'ארדיאנס דואו 5 מ"ג / 850 מ"ג
empagliflozin 5 mg, metformin HCl 850 mg
film coated tablets

Jardiance Duo 12.5 mg/1000 mg
ג'ארדיאנס דואו 12.5 מ"ג / 1000 מ"ג
empagliflozin 12.5 mg, metformin HCl 1000 mg
film coated tablets

Jardiance Duo 5 mg/1000 mg
ג'ארדיאנס דואו 5 מ"ג / 1000 מ"ג
empagliflozin 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:

Jardiance duo is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control

- in patients inadequately controlled on their maximally tolerated dose of metformin alone.
- in patients inadequately controlled with metformin in combination with other glucose-lowering medicinal products, including insulin.
- in patients already being treated with the combination of empagliflozin and metformin as separate tablets.

השינויים המשמעותיים ביותר בעלונים סומנו מטה.

הסבר:

טקסט עם קו תחתון מצוין טקסט שהוסף לעלון.

טקסט עם קו-חוצה מצוין טקסט שהוסר מן העלון.

למידע נוסף 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

עדכונים מהותיים בעלון לרופא**בסעיף 7. Contraindications עודכן המידע הבא:**

[...]

- ~~Acute~~ acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis. Diabetic ketoacidosis should be treated with insulin [see Warnings and Precautions (8.1)].
- History of serious hypersensitivity reaction hypersensitivity to empagliflozin, metformin, or any of the excipients [see ~~section~~ Description (14)-6.2] in JARDIANCE DUO, reactions such as angioedema have occurred [see Warnings and Precautions (8.98)].

בסעיף 8. Warnings and precautions עודכן המידע הבא:

[...]

8.2 Hypotension

~~Empagliflozin causes intravascular volume contraction. Symptomatic hypotension may occur after initiating empagliflozin [see Adverse Reactions (9.1)] particularly in patients with renal impairment, the elderly, in patients with low systolic blood pressure, and in patients on diuretics. Before initiating JARDIANCE DUO, assess for volume contraction and correct volume status if indicated. Monitor for signs and symptoms of hypotension after initiating therapy and increase monitoring in clinical situations where volume contraction is expected [see Use in Specific Populations (11.5)].~~

8.3.2 Ketoacidosis

Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in clinical trials and postmarketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, including empagliflozin. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking empagliflozin. In placebo-controlled trials of patients with type 1 diabetes, the risk of ketoacidosis was increased in patients who received SGLT2 inhibitors compared to patients who received placebo. JARDIANCE DUO is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus [see Indications and Usage (4)].

[...]

8.4-3 Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function Volume Depletion

Empagliflozin causes can cause intravascular volume contraction [see Warnings and Precautions (8.2)] and can cause renal impairment depletion which may sometimes manifest as symptomatic hypotension or acute transient changes in creatinine [see Adverse Reactions (9.1)]. There have been post-marketing reports of acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients with type 2 diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin; some reports involved . Patients with impaired renal function (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m²), elderly patients younger than 65 years of age., or patients on loop diuretics may be at increased risk for volume depletion or hypotension.

Before initiating JARDIANCE DUO, consider factors that may predispose patients to acute kidney injury including hypovolemia, chronic in patients with one or more of these characteristics, assess volume status and renal function. insufficiency, congestive heart failure and concomitant medications (diuretics, ACE inhibitors, ARBs, NSAIDs). Consider temporarily discontinuing JARDIANCE DUO in any setting of reduced oral intake (such as acute illness or fasting) or fluid losses (such as gastrointestinal illness or excessive heat exposure); monitor patients In patients with volume depletion, correct this condition before initiating JARDIANCE DUO. Monitor for signs and symptoms of acute kidney injury. If acute kidney injury occurs, discontinue JARDIANCE DUO promptly volume depletion and institute treatment.

Empagliflozin increases serum creatinine and decreases eGFR. Patients with hypovolemia may be more susceptible to these changes. renal function abnormalities can occur after initiating therapy. JARDIANCE DUO [see Adverse Reactions (9.1)]. Renal function should be evaluated prior to initiation of JARDIANCE DUO and monitored periodically thereafter. More frequent renal function monitoring is recommended in patients with an eGFR below 60 mL/min/1.73 m². Use of JARDIANCE DUO is contraindicated in patients with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m² [see Dosage and Administration (5.2), Contraindications (7) and Use in Specific Populations (11.6)].

8.5-4 Urosepsis and Pyelonephritis

There have been postmarketing reports of serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin. Treatment with SGLT2 inhibitors empagliflozin increases the risk for urinary tract infections. Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated [see Adverse Reactions (9)].

8.6-5 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

Empagliflozin

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. The In adult patients, the risk of hypoglycemia is may be increased when empagliflozin-JARDIANCE DUO is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin [see Adverse Reactions (9.1)]. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with JARDIANCE DUO.

The risk of hypoglycemia may be lowered by a reduction in the dose of sulfonylurea (or other concomitantly administered insulin secretagogues) or insulin. Inform patients using these concomitant medications of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia.

Metformin

Hypoglycemia does not occur in patients receiving metformin alone under usual circumstances of use, but could occur when caloric intake is deficient, when strenuous exercise is not compensated by caloric supplementation, or during concomitant use with other glucose-lowering agents (such as SUs and insulin) or ethanol. Elderly, debilitated, or malnourished patients, and those with adrenal or pituitary insufficiency or alcohol intoxication are particularly susceptible to hypoglycemic effects. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly, and in people who are taking β -adrenergic blocking drugs. Monitor for a need to lower the dose of JARDIANCE DUO to minimize the risk of hypoglycemia in these patients.

[...]

8.10–9 Vitamin B₁₂ Levels Deficiency

In controlled, 29-week metformin clinical trials of metformin 29-week duration, a decrease to subnormal levels of previously normal serum vitamin B₁₂ levels, without clinical manifestations, was observed in approximately 7% of metformin-treated patients. Such decrease, possibly due to interference with B₁₂ absorption from the B₁₂-intrinsic factor complex, is, however, very rarely associated with anemia or neurologic manifestations due to the short duration (<1 year) of the clinical trials. This risk may be more relevant to patients receiving long-term treatment with metformin, and adverse hematologic and neurologic reactions have been reported postmarketing. The decrease in vitamin B₁₂ levels may be associated with anemia but appears to be rapidly reversible with discontinuation of metformin or vitamin B₁₂ supplementation. Measurement of hematologic parameters on an annual basis is advised in patients on JARDIANCE DUO and any apparent abnormalities should be appropriately investigated and managed. Certain individuals (those with inadequate vitamin B₁₂ or calcium intake or absorption) appear to be predisposed to developing subnormal vitamin B₁₂ levels. In these patients, routine serum Measure hematologic parameters on an annual basis and vitamin B₁₂ measurement at 2- to 3-year intervals may be useful in patients on JARDIANCE DUO and manage any abnormalities [see Adverse Reactions (9.1)].

8.11 Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

Increases in LDL-C can occur with empagliflozin. Monitor and treat as appropriate.

8.12 Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with JARDIANCE DUO.

9 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Lactic Acidosis [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (8.1)*]
- Hypotension [*see Warnings and Precautions (8.2)*]
- Ketoacidosis [*see Warnings and Precautions (8.32)*]
- Volume Depletion [*see Warnings and Precautions (8.3)*]
- Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function [*see Warnings and Precautions (8.4)*]
- Urosepsis and Pyelonephritis [*see Warnings and Precautions (8.54)*]
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues [*see Warnings and Precautions (8.65)*]
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene) [*see Warnings and Precautions (8.76)*]

- Genital Mycotic Infections [*see Warnings and Precautions (8.87)*]
- Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (8.98)*]
- Vitamin B₁₂ Deficiency [*see Warnings and Precautions (8.109)*]
- Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) [*see Warnings and Precautions (8.11)*]

9.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of concomitantly administered empagliflozin (daily ~~dose~~ dosage 10 mg ~~and or~~ 25 mg) and metformin hydrochloride HCl (mean daily ~~dose~~ dosage of approximately 1,800 mg) has been evaluated in 3,456 adult patients with type 2 diabetes mellitus treated for 16 to 24 weeks, of which 926 patients received placebo, 1,271 patients received a daily ~~dose~~ dosage of empagliflozin 10 mg, and 1,259 patients received a daily ~~dose~~ dosage of empagliflozin 25 mg. Discontinuation of therapy due to adverse events across treatment groups was 3.0%, 2.8%, and 2.9% for placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg, respectively.

Adverse Reactions in a Clinical Trial with Empagliflozin Add-On Combination Therapy with Metformin
In a 24-week placebo-controlled trial of empagliflozin 10 mg and 25 mg administered once daily added to metformin, there were no adverse reactions reported regardless of investigator assessment of causality in $\geq 5\%$ of patients and more commonly than in patients given placebo.

Empagliflozin (Add-On Combination Therapy with Metformin and Sulfonylurea) for Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus

In a 24-week placebo-controlled trial of empagliflozin 10 mg ~~and or~~ 25 mg administered once daily added to metformin and sulfonylurea, adverse reactions reported regardless of investigator assessment of causality in $\geq 5\%$ of empagliflozin-treated patients and more commonly than in placebo-treated patients given placebo are presented in Table 1 (see also Table 4).

[...]

Table 3 — Changes from Baseline in Serum Creatinine and eGFR^a in the Pool of Four 24-week Placebo-Controlled Studies and Renal Impairment Study

		Pool of 24-Week Placebo-Controlled Studies		
		Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
Baseline Mean	N	825	830	822
	Creatinine (mg/dL)	0.84	0.85	0.85
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	87.3	87.1	87.8
Week 12 Change	N	771	797	783
	Creatinine (mg/dL)	0.00	0.02	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	-1.3	-1.4
Week 24 Change	N	708	769	754
	Creatinine (mg/dL)	0.00	0.01	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	-0.6	-1.4
		Moderate Renal Impairment ^b		
		Placebo		Empagliflozin 25 mg
Baseline Mean	N	187	—	187
	Creatinine (mg/dL)	1.49	—	1.46
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	44.3	—	45.4
Week 12 Change	N	176	—	179
	Creatinine (mg/dL)	0.01	—	0.12
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.1	—	-3.8
Week 24 Change	N	170	—	171
	Creatinine (mg/dL)	0.01	—	0.10
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.2	—	-3.2
Week 52 Change	N	164	—	162
	Creatinine (mg/dL)	0.02	—	0.11
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	—	-2.8
Post-treatment Change ^c	N	98	—	103
	Creatinine (mg/dL)	0.03	—	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.16	—	1.48

^aObserved cases on treatment.

^bSubset of patients from renal impairment study with eGFR 30 to less than 60 mL/min/1.73 m².

^cApproximately 3 weeks after end of treatment.

[...]

Adverse Reactions with Clinical Trials of Metformin

The most common (>5%) established adverse reactions due to initiation of metformin therapy are diarrhea, nausea/vomiting, flatulence, abdominal discomfort, indigestion, asthenia, and headache.

Long term treatment with metformin has been associated with a decrease in vitamin B₁₂ absorption which may very rarely result in clinically significant vitamin B₁₂ deficiency (e.g., megaloblastic anemia) [see *Warnings and Precautions (8.10)*].

Laboratory Tests Test Abnormalities in Clinical Trials of Empagliflozin or Metformin

Empagliflozin

[...]

Metformin

- Decrease in Vitamin B12: In controlled metformin clinical trials of metformin of 29 weeks' week duration, a decrease to subnormal levels of previously normal serum Vitamin B12 levels, without clinical manifestations, was observed in approximately 7% of patients. Such decrease, possibly due to interference with B12 absorption from the B12-intrinsic factor complex, is, however, very rarely associated with anemia and appears to be rapidly reversible with discontinuation of metformin or Vitamin B12 supplementation [see *Warnings and Precautions (8.10)*].

9.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during postapproval use. 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.

Empagliflozin

- Ketoacidosis [see *Warnings and Precautions (8.3)*]
- Urosepsis and pyelonephritis [see *Warnings and Precautions (8.5)*]

Gastrointestinal Disorders: Constipation

Infections: Necrotizing Fasciitis-fasciitis of the Perineum-perineum (Fournier's Gangrenegangrene) [see *Warnings and Precautions (8.7)*], urosepsis and pyelonephritis

Metabolism and Nutrition Disorders: Ketoacidosis

Renal and Urinary Disorders: Acute kidney injury

- Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Angioedema, [see *Warnings and Precautions (8.9)*]
- Skin-skin reactions (e.g., rash, urticaria)

Metformin hydrochlorideHCl

- Hepatobiliary Disorders: Cholestatic, hepatocellular, and mixed hepatocellular liver injury

[...]

בסעיף 10. Drug interactions עודכן המידע הבא:

See Table 4 for clinically relevant interactions with JARDIANCE DUO.

Table 4 Clinically Relevant Interactions with JARDIANCE DUO

Diuretics

<u>Clinical Impact</u>	Coadministration of empagliflozin with diuretics resulted in increased urine volume and frequency of voids, which might enhance the potential for volume depletion.
<u>Intervention</u>	Before initiating JARDIANCE DUO, assess volume status and renal function. In patients with volume depletion, correct this condition before initiating JARDIANCE DUO. Monitor for signs and symptoms of volume depletion, and renal function after initiating therapy.

Insulin or Insulin Secretagogues

<u>Clinical Impact</u>	The risk of hypoglycemia is increased when JARDIANCE DUO is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin.
<u>Intervention</u>	Coadministration of JARDIANCE 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.

[...]

Lithium

<u>Clinical Impact</u>	Concomitant use of an SGLT2 inhibitor with lithium may decrease serum lithium concentrations.
<u>Intervention</u>	Monitor serum lithium concentration more frequently during JARDIANCE DUO initiation and dosage changes.

[...]

בסעיף 11. Use in specific populations עודכן המידע הבא:

11.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data showing adverse renal effects from empagliflozin, JARDIANCE DUO is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

The limited available data with JARDIANCE DUO or empagliflozin in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Published studies with metformin use during pregnancy have not reported a clear association with metformin and major birth defect or miscarriage risk (*see Data*). There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (*see Clinical Considerations*).

In animal studies, empagliflozin, a component of JARDIANCE DUO, resulted in adverse renal changes were observed in rats when empagliflozin was administered during a period of renal development corresponding to the late second and third trimesters of human pregnancy. Doses approximately 13-times the maximum clinical dose caused renal pelvic and tubule dilatations that were reversible. Empagliflozin was not teratogenic in rats and rabbits up to 300 mg/kg/day, which approximates 48 times and 128 times, respectively, the maximum clinical dose of 25 mg when administered during organogenesis. No adverse developmental effects were observed when metformin was administered to pregnant Sprague-Dawley rats and rabbits during the period of organogenesis at doses up to 2- and 6- times, respectively, a 2000 mg clinical dose, based on body surface area rats or rabbits (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects is 6-% to 10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-% to 25% in women with HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown.

[...]

11.2 Lactation

Risk Summary

There is ~~no limited~~ information regarding the presence of JARDIANCE DUO or its components (empagliflozin or metformin) in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Limited published studies report that metformin is present in human milk (*see Data*). ~~However, there is insufficient information on the effects of metformin on the breastfed infant and no available information on the effects of metformin 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.

[...]

11.5 Geriatric Use

~~Because Assess renal function abnormalities can occur after initiating more frequently in JARDIANCE DUO-treated geriatric patients because there is a greater risk of empagliflozin, metformin is substantially excreted by the kidney, and aging can be associated with reduced renal function, renal function should be assessed more frequently in elderly intravascular volume contraction and symptomatic hypotension in geriatric patients and there is a greater risk of metformin-associated lactic acidosis in geriatric patients [see Dosage and Administration (5.2) and Warnings and Precautions (8.1, 8.43)].~~

The recommended dosage for the metformin component of JARDIANCE DUO in geriatric patients should usually start at the lower end of the dosage range.

Empagliflozin

~~No In empagliflozin dosage change is recommended based on age [see Dosage and Administration (5)]. In type 2 diabetes mellitus studies trials assessing the efficacy of, 2,721 empagliflozin in improving glycemic control in patients with type 2 diabetes, A total of 2721 (32%) patients treated with empagliflozin-treated patients were 65 years of age and older, and 491 (6%) patients were 75 years of age and older.~~

~~Empagliflozin is expected to have diminished glycemic efficacy in elderly patients with renal impairment [see Use in Specific Populations (11.6)]. The risk of In these trials, volume depletion-related adverse reactions increased occurred in 2.1%, 2.3%, and 4.4% of patients who were 75 years of age and older to 2.1%, 2.3%, and 4.4% for in the placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg. The risk of once daily groups, respectively; and urinary tract infections increased occurred in 10.5%, 15.7%, and 15.1% of patients who were 75 years of age and older to 10.5%, 15.7%, and 15.1% in patients randomized to the placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg once daily groups, respectively [see Warnings and Precautions (8.2) and Adverse Reactions (9.1)].~~

Metformin

~~Controlled eClinical studies of metformin did not include sufficient numbers of elderly patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger patients, although other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and young adult patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy and the higher risk of lactic acidosis. Assess renal function more frequently in elderly patients [see Contraindications (7), Warnings and Precautions (8.1), and Clinical Pharmacology (15.3)].~~

11.6 Renal Impairment

JARDIANCE DUO is contraindicated in patients with moderate to severe renal impairment (eGFR less than 45 mL/min/1.73 m²), end stage renal disease, or dialysis.

Empagliflozin

~~The efficacy and safety of empagliflozin have not been established in patients with severe renal impairment, with ESRD, or receiving dialysis. Empagliflozin is not expected to be effective in these patient populations [see Dosage and Administration (5.2), Contraindications (7) and Warnings and Precautions (8.2, 8.4)].~~

The glucose lowering benefit of empagliflozin 25 mg decreased in adult patients with worsening renal function. The risks of renal impairment [~~see Warnings and Precautions (8.4)~~], volume depletion adverse reactions and urinary tract infection-related adverse reactions increased with worsening renal function [~~see Warnings and Precautions (8.2)~~].

~~Empagliflozin may be used in patients with an eGFR greater than or equal to 45 mL/min/1.73 m² [see Clinical Pharmacology (15.3)]. Empagliflozin is not recommended in patients with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m².~~

Metformin

Metformin is substantially excreted by the kidney, and the risk of metformin accumulation and lactic acidosis increases with the degree of renal impairment. JARDIANCE DUO is ~~contraindicated in moderate to severe renal impairment, patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 45 mL/min/1.73 m² [see Contraindications (7) and Warnings and Precautions (8.1)].~~

11.7 Hepatic Impairment

JARDIANCE DUO should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease [~~see Warnings and Precautions (8.1)~~].

Empagliflozin

~~Empagliflozin may be used in patients with hepatic impairment [see Clinical Pharmacology (15.3)].~~

Metformin

Use of metformin HCl in patients with hepatic impairment has been associated with some cases of lactic acidosis. JARDIANCE DUO is not recommended in patients with hepatic impairment [~~see Warnings and Precautions (8.1)~~].

בסעיף 13. Overdosage עודכן המידע הבא:

In the event of an overdose with JARDIANCE DUO, contact the Ppoison Ccontrol Ccenter or a medical toxicologist for additional overdose management recommendations.

~~Employ the usual supportive measures (e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring, and institute supportive treatment) as dictated by the patient's clinical status. Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied. However, metformin is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions. Therefore, hemodialysis may be useful partly for removal of accumulated metformin from patients in whom JARDIANCE DUO overdose is suspected.~~

Metformin hydrochloride

Overdose of metformin hydrochloride HCl has occurred, including ingestion of amounts greater than 50 grams. Hypoglycemia was reported in approximately 10% of cases, but no causal association with metformin has been established. Lactic acidosis has been reported in approximately 32% of metformin overdose cases [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (8.1)*]. Metformin is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions. Therefore, hemodialysis may be useful for removal of accumulated drug from patients in whom metformin overdose is suspected.

Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied.

בסעיף 15. Clinical pharmacology עודכן המידע הבא

15.1 Mechanism of Action

JARDIANCE DUO

JARDIANCE DUO ~~contains~~ combines 2 antihyperglycemic agents with complementary mechanisms of action to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, and metformin, a member of the biguanide class.

Empagliflozin

~~Empagliflozin is an inhibitor of the Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2,)~~ is the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. ~~Empagliflozin is an inhibitor of SGLT2.~~ By inhibiting SGLT2, empagliflozin reduces renal reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose, and thereby increases urinary glucose excretion.

Empagliflozin also reduces sodium reabsorption and increases the delivery of sodium to the distal tubule. This may influence several physiological functions such as lowering both pre-and afterload of the heart and downregulating sympathetic activity.

[...]

15.3 Pharmacokinetics

JARDIANCE DUO

The results of a bioequivalence study in healthy subjects demonstrated that JARDIANCE DUO (empagliflozin/metformin hydrochloride) 5 mg/500 mg, 5mg/850mg, 5 mg/1000 mg, 12.5 mg/500, 12.5mg/850 mg, and 12.5 mg/1000 mg combination tablets are bioequivalent to coadministration of corresponding doses of empagliflozin and metformin hydrochloride as individual tablets.

Administration of 12.5 mg empagliflozin/1,000 mg metformin hydrochloride HCl under fed conditions resulted in a 9% decrease in AUC and a 28% decrease in C_{max} for empagliflozin, when compared to fasted conditions. For metformin, AUC decreased by 12% and C_{max} decreased by 26% compared to fasting conditions. The observed effect of food on empagliflozin and metformin is not considered to be clinically relevant.

Empagliflozin

Absorption

The pharmacokinetics of empagliflozin has been characterized in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus and no clinically relevant differences were noted between the two populations. ~~After oral administration, peak plasma concentrations of empagliflozin were reached at 1.5 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations declined in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase.~~ The steady state mean plasma AUC and C_{max} were 1,870 nmol·h/L and 259 nmol/L, respectively, with 10 mg empagliflozin once daily treatment, and 4,740 nmol·h/L and 687 nmol/L, respectively, with 25 mg empagliflozin once daily treatment. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose-proportional manner in the therapeutic dose range. The single-dose and steady-state Empagliflozin does not appear to have time-dependent pharmacokinetic parameters of empagliflozin were similar, suggesting linear pharmacokinetics characteristics. Following once-daily dosing, up to 22% accumulation, with respect to timeplasma AUC, was observed at steady-state.

Absorption

After oral administration, peak plasma concentrations of empagliflozin were reached at 1.5 hours post-dose.

Administration of 25 mg empagliflozin after intake of a high-fat and high-calorie meal resulted in slightly lower exposure; AUC decreased by approximately 16% and C_{max} decreased by approximately 37%, compared to fasted condition. The observed effect of food on empagliflozin pharmacokinetics was not considered clinically relevant and empagliflozin may be administered with or without food.

Distribution

The apparent steady-state volume of distribution was estimated to be 73.8 L based on a population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [¹⁴C]-empagliflozin solution to healthy subjects, the red blood cell partitioning was approximately 36.8% and plasma protein binding was 86.2%.

Elimination

The apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 h and apparent oral clearance was 10.6 L/h based on the population pharmacokinetic analysis.

Metabolism

No major metabolites of empagliflozin were detected in human plasma and the most abundant metabolites were three glucuronide conjugates (2-O-, 3-O-, and 6-O-glucuronide). Systemic exposure of each metabolite was less than 10% of total drug-related material. *In vitro* studies suggested that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, and UGT1A9.

Excretion: Elimination

~~The apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 h and apparent oral clearance was 10.6 L/h based on the population pharmacokinetic analysis. Following once daily dosing, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state, which was consistent with empagliflozin half-life.~~ Following administration of an oral [¹⁴C]-empagliflozin solution to healthy subjects, approximately 95.6% of the drug-related radioactivity was eliminated in feces (41.2%) or urine (54.4%). The majority of drug-related radioactivity recovered in feces was unchanged parent drug and approximately half of drug-related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Metformin

Absorption

The absolute bioavailability of a metformin hydrochloride-HCl 500-mg tablet given under fasting conditions is approximately 50% to 60%. Studies using single oral doses of metformin hydrochloride-HCl tablets 500 mg to 1,500 mg, and 850 mg to 2,550 mg, indicate that there is a lack of dose proportionality with increasing doses, which is due to decreased absorption rather than an alteration in elimination.

Food decreases the extent of and slightly delays the absorption of metformin, as shown by approximately a 40% lower C_{max} , a 25% lower AUC, and a 35 minute prolongation of time to peak plasma concentration (T_{max}) following administration of a single 850 mg tablet of metformin with food, compared to the same tablet strength administered fasting. The clinical relevance of these decreases is unknown.

Distribution

The apparent volume of distribution (V/F) of metformin following single oral doses of immediate-release metformin hydrochloride-HCl tablets 850 mg averaged 654 ± 358 L. Metformin is negligibly bound to plasma proteins, in contrast to SUs, which are more than 90% protein bound. Metformin partitions into erythrocytes, most likely as a function of time. At usual clinical doses and dosing schedules of metformin tablets, steady-state plasma concentrations of metformin are reached within 24 to 48 hours and are generally <1 mcg/mL. During controlled clinical trials of metformin, maximum metformin plasma levels did not exceed 5 mcg/mL, even at maximum doses.

Elimination

Metformin has a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

Metabolism

Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion.

Excretion: Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is excreted via the renal route within the first 24 hours.

Elimination

Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of metformin elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

Specific Populations

Effects of Age, Body Mass Index, Gender, and Race

Empagliflozin: Age, body mass index (BMI), gender and race (Asians versus primarily Whites) do not have a clinically meaningful effect on pharmacokinetics of empagliflozin.

Metformin HCl: No studies of metformin pharmacokinetic parameters according to race have been performed. In controlled clinical studies of metformin HCl in patients with type 2 diabetes mellitus, the antihyperglycemic effect was comparable in Caucasians (n=249), Blacks (n=51), and Hispanics (n=24).

Renal Patients with Hepatic Impairment

JARDIANCE DUO: Studies characterizing the pharmacokinetics of empagliflozin and metformin after administration of JARDIANCE DUO in ~~renally hepatically~~ impaired patients have not been performed [see *Contraindications (7) and Warnings and Precautions (8.48.1)*].

Empagliflozin: In adult patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment according to the Child-Pugh classification, AUC of empagliflozin increased by approximately 23%, 47%, and 75%, and C_{max} increased by approximately 4%, 23%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Metformin HCl: No pharmacokinetic studies of metformin have been conducted in patients with hepatic impairment.

Patients with Renal Impairment

JARDIANCE DUO: Studies characterizing the pharmacokinetics of empagliflozin and metformin after administration of Jardiance Duo in renally impaired patients have not been performed.

Empagliflozin: In adult patients with type 2 diabetes mellitus with mild (eGFR: 60 to less than 90 mL/min/1.73 m²), moderate (eGFR: 30 to less than 60 mL/min/1.73 m²), and severe (eGFR: less than 30 mL/min/1.73 m²) renal impairment and ~~subjects with patients on dialysis due to kidney failure/end stage renal disease (ESRD) patients~~, AUC of empagliflozin increased by approximately 18%, 20%, 66%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were similar in ~~subjects patients~~ with moderate renal impairment and ~~patients on dialysis due to kidney failure/ESRD~~, compared to ~~patients subjects~~ with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20% higher in ~~subjects patients~~ with mild and severe renal impairment as compared to ~~subjects patients~~ with normal renal function. Population pharmacokinetic analysis showed that the apparent oral clearance of empagliflozin decreased with a decrease in eGFR leading to an increase in drug exposure. However, the fraction of empagliflozin that was excreted unchanged in urine, and urinary glucose excretion, declined with decrease in eGFR.

Metformin: In patients with decreased renal function, the plasma and blood half-life of metformin is prolonged and the renal clearance is decreased [see *Contraindications (7) and Warnings and Precautions (8.1)*].

Hepatic Impairment

JARDIANCE DUO: ~~Studies characterizing the pharmacokinetics of empagliflozin and metformin after administration of JARDIANCE DUO in hepatically impaired patients have not been performed [see *Warnings and Precautions (8.1)*].~~

Empagliflozin: In subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment according to the Child-Pugh classification, AUC of empagliflozin increased by approximately 23%, 47%, and 75%, and C_{max} increased by approximately 4%, 23%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Metformin h: No pharmacokinetic studies of metformin have been conducted in patients with hepatic impairment.

Effects of Age, Body Mass Index, Gender, and Race

Empagliflozin: Based on the population PK analysis, age, body mass index (BMI), gender and race (Asians versus primarily Whites) do not have a clinically meaningful effect on pharmacokinetics of empagliflozin [see *Use in Specific Populations (11.5)*].

Metformin: Metformin pharmacokinetic parameters did not differ significantly between normal subjects and patients with type 2 diabetes mellitus when analyzed according to gender. Similarly, in controlled clinical studies in patients with type 2 diabetes mellitus, the antihyperglycemic effect of metformin was comparable in males and females.

No studies of metformin pharmacokinetic parameters according to race have been performed. In controlled clinical studies of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus, the antihyperglycemic effect was comparable in Caucasians (n=249), Blacks (n=51), and Hispanics (n=24).

[...]

In vivo Assessment of Drug Interactions: No dose adjustment of empagliflozin is recommended when coadministered with commonly prescribed medicinal products based on results of the described pharmacokinetic studies. Empagliflozin pharmacokinetics were similar with and without coadministration of metformin HCl, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, and simvastatin in healthy volunteers and with or without coadministration of hydrochlorothiazide and torsemide in patients with type 2 diabetes mellitus (see Figure 1). The observed increases in overall exposure (AUC) of empagliflozin following coadministration with gemfibrozil, rifampicin, or probenecid are not clinically relevant. In subjects with normal renal function, coadministration of empagliflozin with probenecid resulted in a 30% decrease in the fraction of empagliflozin excreted in urine without any effect on 24-hour urinary glucose excretion. The relevance of this observation to patients with renal impairment is unknown.

[...]

Metformin hydrochloride HCl
Table 5 Effect of Coadministered Drug on Plasma Metformin Systemic Exposure

Coadministered Drug	Dosing-Dose of Coadministered Drug*	Dose of Metformin hydrochloride HCl*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No effect=1.0		
				AUC†	C _{max}
No dosing adjustments required for the following coadministered drugs:					
Glyburide	5 mg	850 mg	metformin	0.91‡	0.93‡
Furosemide	40 mg	850 mg	metformin	1.09‡	1.22‡
Nifedipine	10 mg	850 mg	metformin	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformin	0.90	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	metformin	1.05‡	1.07‡
Drugs that are Cationic drugs eliminated by renal tubular secretion may increase the accumulation of reduce metformin elimination [see Warnings and Precautions (8.1) and Drug Interactions (10.1)].					
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin	1.40	1.61
Carbonic anhydrase inhibitors may cause metabolic acidosis [see Warnings and Precautions (8.1) and Drug Interactions (10.1)].					
Topiramate**	100 mg	500 mg	metformin	1.25	1.17

* All metformin and coadministered drugs were given as single doses

† AUC = AUC(INF)

‡ Ratio of arithmetic means

** At steady state with topiramate 100 mg every 12 hours and metformin hydrochloride 500 mg every 12 hours; AUC = AUC(0-12 hours)

Table 6 Effect of Metformin on Coadministered Drug Systemic Exposure

Coadministered Drug	Dosing-Dose of Coadministered Drug*	Dose of Metformin hydrochloride HCl*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without metformin) No effect=1.0		
				AUC†	C _{max}
No dosing adjustments required for the following coadministered drugs:					
Glyburide	5 mg	500 mg§	glyburide	0.78‡	0.63‡
Furosemide	40 mg	850 mg	furosemide	0.87‡	0.69‡
Nifedipine	10 mg	850 mg	nifedipine	1.10§	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1.01§	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	ibuprofen	0.97¶	1.01¶
Cimetidine	400 mg	850 mg	cimetidine	0.95§	1.01

* All metformin and coadministered drugs were given as single doses

† AUC = AUC(INF) unless otherwise noted

‡ Ratio of arithmetic means, p-value of difference <0.05

§ AUC(0-24 hr(hours)) reported

¶ Ratio of arithmetic means

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

בסעיף ההקדמה עודכן המידע הבא:

מידע חשוב:

מטפורמין, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו, עלול לגרום לתופעת לוואי נדירה אך חמורה הנקראת חמצת לקטית (lactic acidosis) המתבטאת בצבירת חומצה לקטית בדם) ושעלולה לגרום למוות. חמצת לקטית הינה מצב חירום רפואי המחייב טיפול בבית חולים. אם אתה חש את הסימנים של חמצת לקטית הפסק לטול טיפול בג'ארדיאנס דואו וגש-פנה לרופא מיד או גש לחדר המיון של בית החולים הקרוב ביותר (ראה גם סעיף 2 – "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה" וסעיף 4 - "תופעות לוואי").

בסעיף 2. לפני השימוש בתרופה עודכן המידע הבא:

אין להשתמש בתרופה אם:

- הינך אתה רגיש (אלרגי) לחומרים הפעילים אמפגליפלוזין ומטפורמין-אמפגליפלוזין, או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הלא פעילים ראה סעיף 6).
תסמינים של תגובה אלרגית חמורה לג'ארדיאנס דואו עלולים לכלול:
 - נפיחות של הפנים, השפתיים, הגרון ואיזורים אחרים על פני העור
 - קושי בבליעה או בנשימה
 - איזורים מוגבהים, אדומים על פני העור (סרפדת)אם יש לך תסמין כלשהו מתסמינים אלה, הפסק לטול ג'ארדיאנס דואו ופנה לרופא מיד או גש לחדר המיון שבבית החולים הקרוב ביותר.
- הינך סובל מישלך תפקוד כלייתי ירוד באופן חמור (הרופא שלך יגדיר מהי רמת הפגיעה בתפקוד הכלייתי שלך).
- אתה הינך סובל מאי-ספיקה כלייתית בינונית או חמורה, מחלת כליות סופנית או עובר טיפולי דיאליזה.
- אתה הינך סובל מחמצת מטבולית (metabolic acidosis) או מחמצת קטוטית סוכרתית (diabetic ketoacidosis, עודף קטונים בדם או בשתן).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

• לפני הטיפול בג'ארדיאנס דואו, ספר לרופא על מצבך הרפואי, כולל אם אתה:

- אתה סובל מבעיות בכליות-בינוניות עד-חמורות.
- אתה סובל מבעיות בכבד.
- אתה סובל מבעיות בלב, כולל אי ספיקת לב.
- אתה בן 65 שנים או יותר
- סבלת בעבר מזיהומים בנרתיק או בפין
- סבלת בעבר מזיהומים בדרכי השתן, או בעיות במתן שתן.
- ~~סובל מבעיות בלב, כולל אי ספיקת לב.~~
- אתה עומד לעבור ניתוח. ייתכן שהרופא יחליט על הפסקת השימוש בטיפול שלך בג'ארדיאנס דואו טרם לפני שתעבור את הניתוח. במקרה בו הינך עומד לעבור ניתוח; אם אתה עומד לעבור ניתוח היוועץ ברופא שלך לגבי מועד הפסקת נטילת ג'ארדיאנס דואו ומועד התחלת הטיפול המחודשת מחדש.
- אתה אוכל פחות או חל שינוי בתזונתך.
- אתה סובל או שסבלת בעבר מבעיות בלב, כולל דלקת בלב או ניתוח בלב.
- נוהג לשתות שותה אלכוהול לעיתים תכופות מאוד, או שותה לשתות הרבה אלכוהול בפרק זמן קצר. (אנא ראה גם סעיף "שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול").
- אתה עומד לקבל זריקת צבע או חומרי-ניגוד לצורך צילום רנטגן. ייתכן שיהיה צורך להפסיק את מתן התרופה ג'ארדיאנס דואו לזמן קצר. דבר עם הרופא שלך באשר למועד הפסקת התרופה ג'ארדיאנס דואו ומועד חידוש המתן של ג'ארדיאנס דואו.
- אתה סובל מסוכרת מסוג 1. ג'ארדיאנס דואו אינה מיועדת לטיפול באנשים עם סוכרת מסוג 1.
- יש לך רמות נמוכות של ויטמין B₁₂ בדמך
- את בהריון או מתכננת הריון (אנא ראי סעיף "הריון, הנקה ופוריות")
- את מניקה או מתכננת להניק (אנא ראי סעיף "הריון, הנקה ופוריות")
- את אישה שלא עברה את גיל המעבר (בפרה-מנופאזה) ואין לך ווסת סדירה או שהווסת לא מופיעה כלל (אנא ראי סעיף "הריון, הנקה ופוריות").
- סובל מכל בעיה רפואית אחרת
- סובל מלחץ דם נמוך – בתחילת הטיפול באמפגליפלוזין (אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו); ייתכן מצב של לחץ דם נמוך סימפטומטי, במיוחד באנשים עם בעיות כלייתיות, באוכלוסייה מבוגרת, באנשים עם לחץ דם סיסטולי נמוך ובאנשים הנוטלים תרופות משתנות.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- **חמצת לקטית** – (ראה פירוט בסעיף 4 "תופעות לוואי") מטפורמין, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס 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 (ראה גם סעיף 4 – "תופעות לוואי").

יש להפסיק ליטול ג'ארדיאנס דואו ולהיוועצברוא מיד אם מופיע אחד מהתסמינים הבאים של חמצת לקטית:

- אתה מרגיש מאוד חלש או עייף.
- יש לך כאבי שרירים יוצאי דופן (בלתי רגילים).
- יש לך קשיי נשימה.
- אתה חש ישנוניות.
- יש לך כאבי בטן, בחילות או הקאות.
- אתה מרגיש קור, במיוחד בכפות ידיים או בכפות רגליים.
- אתה מרגיש שיש לך סחרחורת.
- יש לך האטה בקצב לב או קצב לב לא סדיר.

הסיכון גבוה יותר לפתח חמצת לקטית עם ג'ארדיאנס דואו אם הינך:

- סובל מבעיות כליה בינוניות עד חמורות או שהכליות שלך הושפעו מחומרי צבע המוזרקים לגוף לצורך בדיקות רנטגן מסוימות.
- סובל מבעיות בכבד.
- שותה אלכוהול לעיתים תכופות, או שותה הרבה אלכוהול בפרק זמן קצר (ראה בסעיף "שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול").
- סובל מהתייבשות (איבוד רב של נוזלי גוף). הדבר עלול לקרות כאשר אתה חולה עם חום, הקאות או שלשולים, וגם כאשר יש הזעה מרובה במהלך פעילות גופנית ללא שתייה מספקת של נוזלים.
- עובר ניתוח
- סובל מהתקף לב, זיהום חמור או שבץ.
- בן 65 ומעלה, מאחר שבגילאים אלו עלולות להיות בעיות בתפקודי הכליה, כבד או לב. עליך להקפיד על בדיקות תפקודי כליה תכופות.

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

- | | |
|--|--|
| ○ <u>חמצת לקטית</u> | ○ <u>Fournier's gangrene (זיהום חיידקי נדיר אך מסכן חיים ברקמות התת עוריות באיזור הגניטלי (עד פי הטבעת))</u> |
| ○ <u>חמצת קטוטית (Ketoacidosis - רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן)</u> | ○ <u>זיהום פטרייתי בנרתיק</u> |
| ○ <u>התייבשות</u> | ○ <u>זיהום פטרייתי בפין (זיהום בעטרת הפין בלבד או בעטרת הפין והעורלה בקרב גברים לא נימולים)</u> |
| ○ <u>זיהומים חמורים בדרכי השתן</u> | ○ <u>תגובות אלרגיות (רגישות יתר)</u> |
| ○ <u>רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה)</u> | ○ <u>רמה נמוכה של ויטמין B12 (חסר בויטמין B12)</u> |

ילדים ומתבגרים

תרופה זו אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

התייבשות

ג'ארדיאנס דואו עלולה לגרום לחלק מהמטופלים להתייבשות (אובדן נוזלי גוף ומלחים). התייבשות עלולה לגרום לך לסחרחורת, עילפון או חולשה, בייחוד בשינוי תנוחה משיבה / שכביה לעמידה.

- התייבשות עלולה להעלות את הסיכון לתת-לחץ דם. יש להקפיד על צריכת נוזלים נאותה במשך היום. אם הינך חווה תת-לחץ דם, יש לדווח לרופא. הסיכוי להתייבשות גדול יותר אם הינך:
- סובל מלחץ דם נמוך.
- נוטל תרופות להורדת לחץ הדם שלך, כולל תרופות משתנות.
- מקפיד על דיאטה דלת נתרן או מלח.
- סובל מבעיות בכליה.
- בן 65 ומעלה.

בדיקות ומעקב

- בתקופת הטיפול יש לבדוק את רמות הסוכר בדם, בהתאם להוראות הרופא.
- בעת נטילת התרופה ג'ארדיאנס דואו עלולה לגרום להופעת להיות לך סוכר בשתן, דבר אשר יבוא לידי ביטוי ופיע בבדיקת שתן.
- המשך בתוכנית הדיאטה שלך ובתוכנית הפעילות הגופנית בזמן נטילת ג'ארדיאנס דואו.
- היוועץ ברופא כיצד למנוע, לזהות ולטפל ברמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה), ברמות סוכר גבוהות בדם (היפרגליקמיה) ובסיבוכים של סוכרת.
- הרופא שלך ינטר את הסוכרת שלך על ידי בדיקות דם שגרתיות, כולל בדיקת רמת הסוכר בדם וההמוגלובין המסוכרר (HbA_{1c}).
- לפני תחילת השימוש בתרופה ובתקופת הטיפול הרופא יפנה אותך לבדיקות דם לבחינת על מנת לבדוק את תפקודי הכליות שלך לפני ובמהלך הטיפול שלך בג'ארדיאנס דואו.
- ייתכן שהרופא שלך יפנה אותך לבדיקות דם מסוימות לפני תחילת השימוש בתרופה ובתקופת הטיפול.
- ייתכן שהרופא יבקש לערוך בדיקת דם לרמת ויטמין B₁₂ ולרמות LDL (כולסטרול).
- כף רגל סוכרתית: חשוב להקפיד על בדיקה תקופתית קבועה של כפות הרגליים בהתאם להמלצות של המטפל הרפואי שלך.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. ג'ארדיאנס דואו עלולה להשפיע על הדרך בה תרופות אחרות פועלות, ותרופות אחרות עלולות להשפיע על הדרך בה ג'ארדיאנס דואו פועלת. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- תרופות המעכבות את האנזים קרבוניק אנהידראז (כדוגמת טופירמאט, זוניסמיד, אצטזולמיד או דיכלורפנמיד) – שימוש משולב עלול להגביר את הסיכון לחמצת לקטית.
 - תרופות המפחיתות את הפינוי של מטפורמין (כגון רנולאזין, ונדטניב, דולוטגרבר וסימטידין) עלולות להעלות את רמות המטפורמין בדם ולהגביר את הסיכון לחמצת לקטית.
 - תרופות המשמשות להוצאת נוזלים מהגוף (משנתות) – שימוש משולב עם אמפגליפלוזין (אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו) עלול להביא לעלייה בנפח השתן ובתדירות ההתרוקנויות, אשר עלולות להגביר את הסיכון להתייבשות.
 - אינסולין או תרופות המגבירות את הפרשת האינסולין (כגון סולפונילאוריאה) - שימוש משולב עם אמפגליפלוזין (אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו) מגביר את הסיכון לרמות נמוכות של סוכר בדם (היפוגליקמיה) - ייתכן שהרופא ישקול הפחתת מינון של תרופות אלו (ראה סעיף 4 "תופעות לוואי" לסימנים אפשריים לרמות סוכר נמוכות בדם).
 - ~~תרופות המפחיתות את הפינוי של מטפורמין (כגון רנולאזין, ונדטניב, דולוטגרבר) עלולות להעלות את רמות המטפורמין בדם ולהגביר את הסיכון לחמצת לקטית – ייתכן שהרופא ישקול את הטיפול המתאים.~~
 - ~~תרופות המעכבות את האנזים קרבוניק אנהידראז (כדוגמת טופירמאט, זוניסמיד, אצטזולמיד או דיכלורפנמיד) – שימוש משולב עלול להגביר את הסיכון לחמצת לקטית.~~
 - תרופות העלולות לגרום לעלייה ברמות הסוכר בדם: – תיאזידים ומשתנים אחרים, קורטיקוסטרואידים, פנותיאזינים, תרופות לטיפול בבלוטת התריס, אסטרונים, גלולות למניעת היריון, פניטואין, חומצה ניקוטית, תרופות סימפטומימטיות, חסמי תעלות סידן ואיזוניאזיד.
 - ליתיום- טיפול משולב עם ליתיום עלול להוריד את ריכוז הליתיום בסרום. הרופא יעקוב אחר הריכוז של הליתיום בסרום בתדירות גבוהה יותר לאחר תחילת הטיפול בג'ארדיאנס דואו ובעת שינויים במינון.
- 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 הארוחה. נטילה עם מזון עשויה להפחית הפרעות במערכת העיכול.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול

יש להימנע מצריכת משתיית אלכוהול לעיתים תכופות מאוד, או משתיית בכמויות גבוהות גדולות בתוך פרק זמן קצר בזמן הטיפול בתרופה. צריכת אלכוהול מגבירה אתה עלול להגביר את הסיכון שלך לחמצת לקטית לחוות תופעות לוואי חמורות (ראה גם סעיף 2 תחת "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה").

היריון, זehנהקה ופוריות

אם את בהיריון, מתכננת היריון, מיניקה או מתכננת הנקה יש להיוועץ ברופא לפני השימוש בתרופה. אין להשתמש בג'ארדיאנס דואו בהיריון, התכשיר עלול להזיק לעוברך. אם נכנסת להריון בזמן הטיפול בג'ארדיאנס דואו, ספרי על כך לרופא בהקדם האפשרי. אם את בהיריון, שוחחי עם הרופא שלך בנוגע לדרך הטובה ביותר לשלוט ברמות הסוכר בדם בזמן ההיריון. אם הינך מיניקה, אין להניק במהלך השימוש של השתמש בג'ארדיאנס דואו, התכשיר בג'ארדיאנס דואו עלול לעבור לחלב האם ולפגוע בתינוקך. היוועצי ברופא שלך לגבי הדרך הטובה ביותר להאכיל את תינוקך אם את נוטלת ג'ארדיאנס דואו.

פוריות בקרב נשים

אם הינך אישה בגיל השלא עברה את גיל המעבר (בפרהמנופאזה) (טרם הפסקת הווסת), אשר הווסת אינה מפיעה באופן ואין לך ווסת סדירה או שהווסת לא מופיעה כלל, התייעצי עם הרופא המטפל לגבי אמצעי מניעה בזמן לפני הטיפול בג'ארדיאנס דואו, אם אינך מעוניינת להיכנס להיריון, ג'ארדיאנס דואו מאחר שג'ארדיאנס דואו עלולה לגרום לשחרור ביצית מהשחלה (ביוץ). זה עלול להגביר את הסיכויים להיכנס להיריון. ספרי לרופא שלך באופן מידי אם נכנסת להריון בזמן נטילת ג'ארדיאנס דואו.

בסעיף 3. כיצד תשתמש בתרופה עודכן המידע הבא:

תמיד יש להשתמש בתכשיר תמיד בהתאם לפי להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן השימוש הטיפול בתכשיר בתרופה.

המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא טבליה אחת פעמיים ביום עם הארוחה. נטילת הטבליות עם מזון עשויה להפחית את הסיכון להפרעות במערכת העיכול.

אם יש לך ירידה בתפקודי כליות, ייתכן שהרופא ירשום לך מינון נמוך יותר.

אין לעבור על המנה המומלצת.

אסור לכתוש, לחצות או ללעוס את הטבליות.

ייתכן שהרופא יורה לך ליטול ג'ארדיאנס דואו יחד עם תרופות אחרות לטיפול בסוכרת. רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה) עלולות להופיע לעיתים קרובות יותר אם נוטלים במקביל תרופות מסוימות לטיפול בסוכרת (ראה סעיף 2 "אינטראקציות/תגובות בין-תרופתיות": ראה גם וסעיף 4 "תופעות לוואי").

אם יש לך ירידה בתפקודי כליות, ייתכן שהרופא ירשום לך מינון נמוך יותר.

כאשר גופך נמצא במצבי לחץ כגון: חום, טראומה (כגון תאונת דרכים), זיהום או ניתוח, ייתכן שיהיה צורך לשנות את מינון התרופות לטיפול בסוכרת שלך. יש לדווח לרופא מיד אם הינך סובל מהמצבים הללו ולעקוב אחר הוראות הרופא.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר המיון של בית החולים הקרוב ביותר והבא אריזת התרופה איתך.

אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הדרוש, יש ליטול את המנה מיד כשנזכרת. אם לא נזכרת עד שהגיע הזמן המנה-למנה הבאה, דלג על המנה שנשכחה וקח את המנה הבאה בזמן הרגיל. אין ליטול מנה כפולה היוועץ ברופא אם יש לך שאלות לגבי מנה שפוספסה. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח. אם אתה מפסיק את נטילת התרופה רמות הסוכר בדם עלולות לעלות.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם. אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

בסעיף 4. תופעות לוואי עודכן המידע הבא:

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

ג'ארדיאנס דואו עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, כולל:

● חמצת לקטית: מטפורמין הידרוכלוריד, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו, עלול 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 המחייב טיפול בבית חולים.

הפסק ליטול ג'ארדיאנס דואו ופנה לרופא מיד או גש לחדר המיון של בית החולים הקרוב ביותר אם אתה חווה אחד מהתסמינים הבאים של חמצת לקטית:

- אתה מרגיש מאוד חלש ועייף.
- יש לך כאב שרירים יוצא דופן (בלתי רגיל).
- יש לך בעיות בנשימה.
- יש לך בעיות בלתי מוסברות בקיבה או במעי המלוות בבחילות והקאות או שילשולים.
- הנך סובל מישנוניות חריגה או ישן יותר זמן מהרגיל
- אתה חש בקור, במיוחד בזרועות וברגליים
- אתה מרגיש מסוחרר
- יש לך דופק איטי או לא סדיר

יש לך סיכון גבוה יותר לפתח חמצת לקטית עם ג'ארדיאנס דואו אם אתה:

- סובל מבעיות כליה בינוניות עד חמורות
- סובל מבעיות בכבד
- שונה הרבה אלכוהול (לעיתים תכופות מאוד, או הרבה בפרק זמן קצר) (ראה גם סעיף "שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול")
- סובל מהתייבשות (איבוד כמות רבה של נוזלי הגוף). זה עלול לקרות אם אתה חולה עם חום, הקאות או שלשולים. התייבשות עלולה לקרות גם כאשר אתה מזיע הרבה בפעילות או באימון גופני ולא שונה מספיק נוזלים.
- עובר בדיקות רנטגן מסוימות עם הזרקות חומרי צבע או חומרי-ניגוד.
- עובר ניתוח או הליך אחר אשר בשבילו הנך צריך להגביל את כמות המזון והנוזל שהינך אוכל ושותה.
- סובל מאי ספיקת לב
- סובל מהתקף לב, זיהום חמור או שבץ
- בן 65 ומעלה, מאחר שבגילאים אלו עלולות להיות בעיות בתפקודי כליה, כבד או לב. עליך להקפיד על בדיקות תפקודי כליה תכופות.
- ספר לרופא שלך אם הינך סובל מאחת מהבעיות שברשימה מעלה. ספר לרופא שלך שהנך נוטל ג'ארדיאנס דואו לפני שתעבור ניתוח או בדיקות רנטגן. ייתכן שהרופא יצטרך להפסיק לך את הג'ארדיאנס דואו לזמן מה אם יש לך ניתוח או בדיקות רנטגן מסוימות.

• **חמצת קטוטית (Ketoacidosis - רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן) (שכיחות לא ידועה):**

חמצת קטוטית הופיעה באנשים עם סוכרת מסוג 1 או סוכרת מסוג 2 במהלך הטיפול באמפגליפלוזין, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו. חמצת קטוטית הופיעה גם באנשים עם סוכרת שהיו חולים או שעברו ניתוח במהלך הטיפול בג'ארדיאנס דואו. חמצת קטוטית הינה מצב חמור שצריך לטפל בו בבית חולים. חמצת קטוטית עלולה להוביל למוות.

חמצת קטוטית עלולה לקרות עם ג'ארדיאנס דואו גם אם רמות הסוכר בדם נמוכות מ- 250 מ"ג/ד"ל. הפסק ליטול ג'ארדיאנס דואו ופנה מיד לרופא שלך או גש לחדר המיון בבית החולים הקרוב ביותר אם אתה חווה את אחד התסמינים הבאים:
בחילה, הקאה, כאבי בטן (באיזור הקיבה), עייפות, בעיה בנשימה.

אם אתה סובל מאחד מהתסמינים האלה במהלך הטיפול בג'ארדיאנס דואו, אם מתאפשר, בדוק את רמת הקטונים בשתן, אף אם רמות הסוכר שלך בדם נמוכות מ- 250 מ"ג/ד"ל.

- **התייבשות** (תופעת לוואי שאינה שכיחה- מופיעה ב- 1 עד 10 משתמשים מתוך 1,000):
ג'ארדיאנס דואו עלולה לגרום לחלק מהאנשים להתייבשות (איבוד נוזלי גוף ומלחים). התייבשות עלולה לגרום לך לחוש סחרחורת, עילפון או חולשה, בייחוד כשהנך נעמד (תת לחץ דם בעמידה). היו דיווחים על החמרה פתאומית בתפקודי כליות באנשים שנוטלים ג'ארדיאנס דואו.
התייבשות עלולה להעלות את הסיכון לתת-לחץ דם. יש להקפיד על צריכת נוזלים נאותה במשך היום. אם הינך חווה תת-לחץ דם, יש לדווח לרופא. הינך עלול להיות בסיכון גבוה יותר להתייבשות אם הינך:

- סובל מבעיות בכליה
- בן 65 ומעלה.

• מקפיד על דיאטה דלת נתרן (מלח).

• נוטל תרופות להורדת לחץ הדם שלך, כולל תרופות משתנות.

היוועץ ברופא לגבי מה שתוכל לעשות על מנת למנוע התייבשות כולל כמה נוזלים עליך לשתות על בסיס יומיומי.

היוועץ מיד ברופא אם הינך מפחית את כמות המזון והנוזלים שהינך שותה, לדוגמה אם הינך חולה או לא יכול לאכול, או מתחיל לאבד נוזלים מגופך, לדוגמה בעקבות הקאות, שילשול או שהיה ארוכה מדי בשמש.

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"): אתה מרגיש מאוד חלש או עייף, יש לך כאבי שרירים יוצאי דופן (בלתי רגילים), יש לך קשיי נשימה, אתה חש ישנוניות, יש לך כאבי בטן, בחילות או הקאות, אתה מרגיש קור, במיוחד בכפות ידיים ובכפות רגליים, אתה מרגיש שיש לך סחרחורת, ו/או יש לך האטה או קצב לא סדיר של הלב.

איבוד נוזלים רב (התייבשות):

ג'ארדיאנס דואו עלולה לגרום לאנשים מסוימים להתייבש (לאבד נוזלי גוף ומלח). התייבשות עלולה לגרום לך להרגיש סחרחורת, עילפון או חולשה במיוחד במעבר לעמידה (לחץ דם נמוך בעמידה). הסיכון להתייבשות מוגבר אם הינך: סובל מלחץ דם נמוך, סובל מבעיות בכליות, בן 65 ומעלה, צורך תזונה דלת נתרן (מלח) ו/או נוטל תרופות להורדת לחץ דם כולל תרופות משתנות.

חמצת קטוטית (Ketoacidosis) - רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן):

חמצת קטוטית הופיעה באנשים עם סוכרת מסוג 1 או סוכרת מסוג 2 במהלך הטיפול באמפגליפלוזין, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו. חמצת קטוטית הופיעה באנשים עם סוכרת בזמן שהיו חולים או בזמן שעברו ניתוח במהלך הטיפול באמפגליפלוזין, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו. חמצת קטוטית יכולה להיות מצב מסכן חיים וייתכן שיהיה צורך בטיפול בבית חולים. חמצת קטוטית עלולה להופיע בזמן הטיפול בג'ארדיאנס דואו גם אם רמות הסוכר בדם נמוכות מ-250 מ"ג/ד"ל. הפסק לטיפול ג'ארדיאנס דואו ופנה מיד לרופא שלך אם אתה חווה את אחד התסמינים הבאים: בחילות, הקאות, כאבי בטן, עייפות וקושי בנשימה. אם אתה סובל מאחד מהתסמינים הנ"ל במהלך הטיפול בג'ארדיאנס דואו, בדוק את רמת הקטונים בשתן אם מתאפשר, 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, שנטלו אמפגליפלוזין, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו. דווח לרופא שלך אם יש לך סימנים או תסמינים כלשהם של זיהום בדרכי השתן כגון צריבה במתן שתן, תכיפות במתן שתן, זדחיות במתן שתן, כאב בחלק בתחתון של הבטן באגן-הירכיים (אגן), או דם בשתן. לפעמים אנשים עלולים לסבול גם מחום, כאב גב, בחילות או הקאות.

- רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה) (תופעת לוואי שכיחה מאוד - מופיעה ביותר ממשמשמש 1 מתוך 10): אם אתה נוטל ג'ארדיאנס דואו עם תרופה-נוספת אשר יכולת-עלולה לגרום לרמות סוכר נמוכות בדם, כגון סולפונילאוריאה או אינסולין, הסיכון שלך לסבול מרמות סוכר נמוכות בדם גבוה יותר. ייתכן שיהיה צורך להוריד את המינון של תרופת הסולפונילאוריאה או האינסולין במהלך נטילת ג'ארדיאנס דואו. סימנים ותסמינים של סוכר נמוך בדם יכולים-עלולים להיגלגל: כאב ראש, ישנוניות נמנמם, חולשה, רגזנות, רעב, קצב לבדופק מהיר, בלבול, רעד או יתחושת עצבנות, סחרחורת וזעה.

- Fournier's gangrene- זיהום חיידקי נדיר אך מסכן חיים ברקמות התת עוריות באזור הגניטלי (עד פי הטבעת) (שכיחות לא ידועה):

יש לפנות בהקדם האפשרי לרופא אם הינך מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות: אודם, כאב, רגישות או נפיחות באזור הגניטלי עד פי הטבעת, בליווי חום מעל 38°C או הרגשה כללית רעה וחולשה. תופעות לוואי אלו יכולות להעיד על התפתחות של Fournier's gangrene. מדובר

בזיהום חיידקי נדיר אך מסכן חיים ברקמות התת עוריות באזור הגניטלי (עד פי הטבעת). קיימים מספר דיווחים אודות היארעות תופעת לוואי זו בנשים ובגברים אשר נטלו תרופות לטיפול בסוכרת ממשפחת התרופות אליה שייך ג'ארדיאנס דואו. תופעת לוואי זו עלולה להוביל לאשפוז, צורך בניתוח ואף למוות. תסמיני Fournier's gangrene עלולים להידרדר במהירות, ולכן חשוב לפנות לעזרה רפואית במהירות אם הינך חש באחד מתסמינים אלו.

בעיות בכליות:

פגיעה כלליתית פתאומית התרחשה באנשים שטופלו בג'ארדיאנס דואו. דווח לרופא מיד אם הינך:

- מפחית את כמות המזון או הנוזלים שהינך שותה, למשל אם הינך חולה או לא יכול לאכול, או
- מאבד נוזלים מגופך, למשל, בעקבות הקאות, שלשול או בעקבות שהייה ממושכת בשמש.

זיהומים זיהום פטרייתיים בנרתיק (תופעת לוואי שכיחה-מופיעה ב- 1 עד 10 משתמשים מתוך 100):

נשים הנוטלות ג'ארדיאנס דואו עלולות לסבול מזיהומים פטרייתיים בנרתיק. תסמינים של זיהום פטרייתי בנרתיק כוללים ריח מהנרתיק, הפרשה לבנה או צהובה-צהבהבה מהנרתיק (ההפרשה יכולה להיות גושית או להראות כמו גבינת קוטג') או גרד בנרתיק.

זיהומים זיהום פטרייתיים בפין (זיהום בעטרת הפין בלבד או בעטרת הפין והעורלה בקרב גברים לא נימולים) (תופעת לוואי שכיחה-מופיעה ב- 1 עד 10 משתמשים מתוך 100):

גברים הנוטלים ג'ארדיאנס דואו עלולים לסבול מזיהום פטרייתי בעור מסביב לפין. בגברים מסוימים שלא נימולו עלולה להתפתח התנפחות נפוחת של הפין שאינו נימול, דבר המקשה שמקשה למשוך אחורה את העור שמסביב לקצה הפין. תסמינים אחרים של זיהום פטרייתי של הפין כוללים אדמומיות, גירוד או נפוחות של הפין, פריחה באזור הפין, הפרשה עם ריח רע מהפין או כאב בעור שמסביב לפין.

פנה/י לרופא שלך היוועץ ברופא כיצד לפעול אם אתה/הוואו תסמינים של זיהום פטרייתי של הנרתיק או הפין. ייתכן שהרופא שלך ימליץ לך על טיפול תרופתי ללא מרשם כנגד זיהום פטרייתי. כמו כן, פנה/י לרופא שלך באופן מיידי אם אתה/הוואו משתמש/ת בטיפול תרופתי ללא מרשם כנגד זיהום פטרייתי והתסמינים שלך אינם חולפים.

תגובות אלרגיות (רגישות יתר) (שכיחות לא ידועה): תגובות אלרגיות חמורות התרחשו בקרב מטופלים אנשים הנוטלים אמפגליפלזין, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו. התסמינים תגובה אלרגית יכולים עלולים לכלול:

- התנפחות נפוחות של הפנים, השפתיים, הגרון ואזורים אחרים של העור שלך
 - קושי בבליעה או בנשימה
 - איזורים נגועי עור בולטים מוגבהים, ואדומים על פני העור (סרפדת)
- אם הינך חווה תסמין כלשהו מהרשימה מתסמינים אלה, הפסק לטול ג'ארדיאנס דואו ופנה מיידי לרופא המטפל או גש לחדר המיון בבית החולים הקרוב ביותר לביתך.

רמה נמוכה של ויטמין B₁₂ (מחסור חסר בוויטמין B₁₂) (תופעת לוואי שכיחה- מופיעה ב-1 עד 10 משתמשים מתוך 100): טיפול שימוש ממושך במטפורמין לפרקי זמן ממושכים (אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו) עלול לגרום לירידה ברמות ויטמין B₁₂ בדם שלך בדמך, במיוחד אם כבר סבלת בעבר מרמות נמוכות של ויטמין B₁₂. ייתכן שהרופא יבקש לערוך בדיקות דם לרמות ויטמין B₁₂.

עלייה ברמות כולסטרול בדם.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשמש 1 מתוך 10) כוללות: רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה), זיהום זיהומים בדרכי השתן בקרב נשים.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשמש 1 מתוך 10) כוללות: רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה), זיהום זיהומים בדרכי השתן בקרב נשים.

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב- 1 עד 10 משתמשים מתוך 100) כוללות: אף סתום או נזלת וכאב גרון צינור (נזלת וכאבי גרון), שלשול, בחילה או הקאה, גזים, אי נוחות בבטן, קשיי עיכול, חולשה, כאב ראש, זיהומים בדרכי שתן בקרב גברים, זיהומים פטרייתיים באיברי המין הנשיים, זיהום בדרכי נשימה עליונות, מתן שתן מוגבר (השתנת יתר, תכיפות במתן והשתנה לילית), הפרעה ברמת השומנים בדם, כאבי מפרקים, זיהומים פטרייתיים באיברי המין הגבריים, בחילה, צמא (כולל צימאון יתר), זיהומים בדרכי שתן בקרב גברים, ירידה ברמת ויטמין B₁₂, עלייה ברמת הכולסטרול LDL בדם (LDL), עלייה ברמת ההמטוקריט בדם.

תופעות לוואי לא-שאינן שכיחות (מופיעות ב- 1 עד 10 משתמשים מתוך 1,000): לחץ דם נמוך ירידה בלחץ הדם, התייבשות, תת לחץ דם, ירידה בנפחת-נפח הדם (היפולמיה), ירידה בלחץ דם במעבר לעמידה, עלפון, עלייה בנפח השתן, תכיפות מוגזמת במתן שתן במשך היום, השתנה לילית מוגברת זהירות עורלה.

תופעות לוואי נוספות שדווחו לאחר השיווק ולא ניתן להגדיר את שכיחותן: עליה ברמות הקראטנין בסרום (בבדיקת דם) וירידה בקצב הסינון המשוער בפקעית הכלייה (eGFR), עצירות, חמצת קטוטית (ketoacidosis) (ראה "תופעות לוואי חמורות" לעיל), דלקת כליה ואגן הכלייה (pyelonephritis) ואלח דם כתוצאה מזיהום במערכת השתן (urosepsis), פגיעה כלייתית חדה, התנפחות של הפנים, השפתיים, הגרון (אנגיואדמה), תגובות עוריות (למשל פריחה, או-סרפדת), פגיעה כבדית, דלקת נמקית של החיתולית (necrotizing fasciitis).

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הזכרה 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>