

25 בפברואר 2024

Jardiance 25 mg
ג'ארדיאנס 25 מ"ג
empagliflozin 25 mg
film-coated tablets

Jardiance 10 mg
ג'ארדיאנס 10 מ"ג
empagliflozin 10 mg
film-coated tablets

הנדון: אישור שתי תוספות התוויה עבור התכשיר ג'ארדיאנס 10 מ"ג ועדכון עלונים

רופא/ה יקר/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על רישום שתי התוויות נוספות עבור התכשיר ג'ארדיאנס 10 מ"ג:
- להפחתת הסיכון לירידה מתמשכת בתפקוד הכליה, למחלת כליות סופנית (ESKD), לתמותה ממחלת לב וכלי דם ולאשפוז במבוגרים עם מחלת כליות כרונית.
- לשיפור השליטה ברמת הסוכר בדם בילדים ובמתבגרים מעל גיל 10 עם סוכרת מסוג 2 בנוסף לדיאטה ופעילות גופנית

כמו כן, העלון לצרכן והעלון לרופא של התכשירים עודכנו.

ההתוויות הרשומות לתכשיר בישראל:

Jardiance 10mg and 25mg are indicated:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic 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.

Jardiance 10mg is indicated:

- to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure.
- to reduce the risk of sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in adults with chronic kidney disease at risk of progression.
- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in pediatric patients aged 10 years and older with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use

JARDIANCE is not recommended for patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis .

JARDIANCE is not recommended for use to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m². JARDIANCE is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action.

JARDIANCE is not recommended for the treatment of chronic kidney disease in patients with polycystic kidney disease or patients requiring or with a recent history of intravenous immunosuppressive therapy or greater than 45 mg of prednisone or equivalent for kidney disease [see Clinical Studies (16)]. JARDIANCE is not expected to be effective in these populations.



השינויים המשמעותיים ביותר בעלונים סומנו מטה.

הסבר:

טקסט עם קו תחתית מציין טקסט שהוסף לעלון.
טקסט עם קו חוצה מציין 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, ובטלפון 09-9730500.

ב ב ר כ ה,

בת-אל מלכה כהן

רוקחת ממונה

בורינגר אינגלהיים ישראל

Jardiance 10mg and 25mg are indicated:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic 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.

Jardiance 10mg is indicated:

- to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure.
- to reduce the risk of sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in adults with chronic kidney disease at risk of progression.
- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in pediatric patients aged 10 years and older with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use

JARDIANCE is not recommended for patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis .

JARDIANCE is not recommended for use to improve glycemic control in adults-patients with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m². JARDIANCE is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action.

JARDIANCE is not recommended for the treatment of chronic kidney disease in patients with polycystic kidney disease or patients requiring or with a recent history of intravenous immunosuppressive therapy or greater than 45 mg of prednisone or equivalent for kidney disease [see Clinical Studies (16)]. JARDIANCE is not expected to be effective in these populations.

5.1 Testing Prior to Initiation of JARDIANCE

- Assess renal function before initiating JARDIANCE and as clinically indicated [see Warnings and Precautions (8.2)].
- Use for glycemic control is not recommended in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² [see Use in Specific Populations (11.6)].
- Assess volume status in patients with volume depletion and correct this condition before initiating JARDIANCE [see Warnings and Precautions (8.2), Use in Specific Populations (11.5, 11.6)].

5.2 Recommended Dosage

Table 1 presents the recommended dosage of JARDIANCE in adult and pediatric patients aged 10 years and older.

Table 1 Recommended Dosage of JARDIANCE

Population	Indication	Recommended Dosage
<u>Adults</u>	<u>Reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization in patients with heart failure</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>10 mg orally once daily in the morning, taken with or without food.</u>
	<u>Reduce the risk of sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in adults with chronic kidney disease at risk of progression.</u>	
	<u>Reduce the risk of cardiovascular death in patients with type 2 diabetes mellitus with established cardiovascular disease</u>	
	<u>Glycemic control in type 2 diabetes mellitus</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>10 mg orally once daily in the morning, taken with or without food.</u> • <u>For additional glycemic control, may increase to 25 mg orally once daily in patients tolerating 10 mg once daily.</u>
<u>Pediatric patients aged 10 years and older</u>	<u>Glycemic control in type 2 diabetes mellitus</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>10 mg orally once daily in the morning, taken with or without food.</u>

- ~~The recommended dose of JARDIANCE is 10 mg once daily in the morning, taken with or without food.~~
- ~~For additional glycemic control, the dose may be increased to 25 mg in patients tolerating JARDIANCE.~~
- ~~Use for glycemic control is not recommended in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m².~~
- ~~Data are insufficient to provide a dosing recommendation in patients;

 - ~~who have type 2 diabetes and established cardiovascular disease with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m², or~~
 - ~~who have heart failure with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² [see Warnings and Precautions (8.2) and Use in Specific Populations (11.6)].~~~~
- ~~JARDIANCE is contraindicated in patients on dialysis [see Contraindications (7)].~~

Due to limited experience, it is not recommended to initiate treatment with empagliflozin in patients with GFR < 20 mL/min.

There is limited data in patients who required dialysis during treatment with empagliflozin.

5.3 Recommendations Regarding Missed Dose

- If a dose is missed, instruct patients to take the dose as soon as possible.
- Do not double up the next dose.

בסעיף 7.7 CONTRAINDICATIONS עודכן המידע הבא:

7 CONTRAINDICATIONS

JARDIANCE is contraindicated in patients:

- with a ~~Hypersensitivity~~ hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients [see section 13] in JARDIANCE, reactions such as angioedema have occurred [see Warnings and Precautions (8.78)].
- Patients on dialysis [see Use in Specific Populations (11.6)].

בסעיף 8. WARNING AND PERCAUTIONS עודכן המידע הבא:

8.4 Hypoglycemia with ~~Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues~~

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. In adult patients, ~~the risk of hypoglycemia may be increased~~ is increased when JARDIANCE is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin. In pediatric patients aged 10 years and older, the risk of hypoglycemia was higher with JARDIANCE regardless of insulin use [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.

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 and pediatric patients of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia.

[...]

8.7 Lower Limb Amputation

In some clinical studies with SGLT2 inhibitors an imbalance in the incidence of lower limb amputation has been observed. Across four JARDIANCE outcome trials, lower limb amputation event rates were 4.3 and 5.0 events per 1,000 patient-years in the placebo group and the JARDIANCE 10 mg or 25 mg dose group, respectively, with a HR of 1.05 (95 % CI) (0.81, 1.36).

In a long-term cardio-renal outcome trial [see Clinical Studies 16.5], in patients with chronic kidney disease, the occurrence of lower limb amputations was reported with event rates of 2.9, and 4.3 events per 1000 patient-years in the placebo, and JARDIANCE 10 mg treatment arms, respectively. Amputation of the toe and mid-foot were most frequent (21 out of 28 JARDIANCE 10 mg treated patients with lower limb amputations), and some involving above and below the knee. Some patients had multiple amputations.

Peripheral artery disease, and diabetic foot infection (including osteomyelitis), were the most common precipitating medical events leading to the need for an amputation. The risk of amputation was highest in patients with a baseline history of diabetic foot, peripheral artery disease (including previous amputation) or diabetes.

Counsel patients about the importance of routine preventative foot care. Monitor patients receiving JARDIANCE for signs and symptoms of diabetic foot infection (including osteomyelitis), new pain or tenderness, sores or ulcers involving the lower limbs, and institute appropriate treatment.

[...]

8.9 Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in 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.

Clinical Trial in Pediatric Patients Aged 10 to 17 Years with Type 2 Diabetes Mellitus

JARDIANCE was administered to 52 patients in a trial of 157 pediatric patients aged 10 to 17 years with type 2 diabetes mellitus with a mean exposure to JARDIANCE of 23.8 weeks [see Clinical Studies (16.2)]. Background therapies as adjunct to diet and exercise included metformin (51%), a combination of metformin and insulin (40.1%), insulin (3.2%), or none (5.7%). The mean HbA1c at baseline was 8.0% and the mean duration of type 2 diabetes mellitus was 2.1 years. The mean age was 14.5 years (range: 10-17 years) and 51.6% were aged 15 years and older. Approximately, 50% were White, 6% were Asian, 31% were Black or African American, and 38% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean BMI was 36.0 kg/m² and mean BMI Z-score was 3.0. Approximately 25% of the trial population had microalbuminuria or macroalbuminuria.

The risk of hypoglycemia was higher in pediatric patients treated with JARDIANCE regardless of concomitant insulin use. Hypoglycemia, defined as a blood glucose <54 mg/dL, occurred in 10 (19.2%) patients and in 4 (7.5%) patients treated with JARDIANCE and placebo, respectively. No severe hypoglycemic events occurred (severe hypoglycemia was defined as an event requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrates, glucagon or take other corrective actions).

Clinical Trials in Adults Patients with Heart Failure

No new adverse reactions were identified in EMPEROR-Reduced or EMPEROR-Preserved heart failure trials. The EMPEROR-Reduced study included 3730 patients with heart failure and left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤40% followed for a median of 16 months, and EMPEROR-Preserved included 5988 patients with heart failure and LVEF >40% followed for a median of 26 months. In both studies, patients were randomized to JARDIANCE 10 mg or placebo. The safety profile in patients with heart failure was generally consistent with that observed in patients with type 2 diabetes mellitus.

Clinical Trial in Adults with Chronic Kidney Disease

The safety profile in patients with chronic kidney disease was generally consistent with that observed across the studied indications. In a long-term cardio-renal outcome trial [see Clinical Studies 16.5], in patients with chronic kidney disease, the occurrence of lower limb amputations was reported with event rates of 2.9, and 4.3 events per 1,000 patient-years in the placebo, and JARDIANCE 10 mg treatment arms, respectively [see Warnings and Precautions (8.7)].

[...]

11.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of JARDIANCE as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus have been established in pediatric patients aged 10 years and older. Use of JARDIANCE for this indication is supported by evidence from a 26-week double-blind, placebo-controlled clinical trial, with a double-blind active treatment safety extension period of up to 52 weeks in 157 pediatric patients aged 10 to 17 years with type 2 diabetes mellitus and a pediatric pharmacokinetic study [see Clinical Pharmacology (14.3) and Clinical Studies (16.2)]. The safety profile of pediatric patients treated with JARDIANCE was similar to that observed in adults with type 2 diabetes mellitus, with the exception of hypoglycemia risk which was higher in pediatric patients treated with JARDIANCE regardless of concomitant insulin use [see Warnings and Precautions (8.4) and Adverse Reactions (9.1)].

The safety and effectiveness of JARDIANCE have not been established in pediatric patients less than 10 years of age as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus.

The safety and effectiveness of JARDIANCE have not been established in pediatric patients to reduce the risk of:

- cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with heart failure.
- sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in patients with chronic kidney disease at risk of progression.
- cardiovascular death in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease

~~The safety and effectiveness of JARDIANCE have not been established in pediatric patients.~~

11.5 Geriatric Use

In glycemic control studies trials in patients with type 2 diabetes mellitus, a total of 2721 (32%) patients treated with JARDIANCE were 65 years of age and older, and 491 (6%) were 75 years of age and older. JARDIANCE is expected to have diminished glycemic efficacy in elderly patients with renal impairment [see Use in Specific Populations (11.6)]. The risk of volume depletion-related adverse reactions increased in patients who were 75 years of age and older to 2.1%, 2.3%, and 4.4% for placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg. The risk of urinary tract infections increased in patients who were 75 years of age and older to 10.5%, 15.7%, and 15.1% in patients randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively [see Warnings and Precautions (8.2) and Adverse Reactions (9.1)].

In the heart failure studies, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, and EMPA-KIDNEY trials no overall differences in safety and effectiveness have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients. EMPEROR-Reduced included 1,188 (64%) patients treated with JARDIANCE 65 years of age and older, and 503 (27%) patients 75 years of age and older. EMPEROR-Preserved included 2402 (80%) patients treated with JARDIANCE 65 years of age and older, and 1,281 (43%) patients 75 years of age and older. EMPA-KIDNEY included 2,089 (32%) patients treated with

~~JARDIANCE 65 years of age and older, and 1,518 (23%) patients 75 years of age and older. Safety and efficacy were similar for patients 65 years and younger and those older than 65 years.~~

11.6 Renal Impairment

The efficacy and safety of JARDIANCE for glycemic control were evaluated in a ~~trial study of adult~~ patients with type 2 diabetes mellitus with mild and moderate renal impairment (eGFR 30 to less than 90 mL/min/1.73 m²) ~~[see Clinical Studies (16)]~~. In this ~~trial study~~, 195 ~~adult~~ patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m², 91 ~~adult~~ patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 45 and 60 mL/min/1.73 m², and 97 patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 30 and 45 mL/min/1.73 m². The glucose lowering benefit of JARDIANCE 25 mg decreased in ~~adult~~ patients with worsening renal function. The risks of renal impairment, volume depletion adverse reactions and urinary tract infection-related adverse reactions increased with worsening renal function ~~[see Warnings and Precautions (8.2)]~~. Use of JARDIANCE for glycemic control in patients without established cardiovascular disease or cardiovascular risk factors is not recommended when eGFR is less than 30 mL/min/1.73 m².

~~JARDIANCE was evaluated in 7,020 adult patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease (eGFR greater than or equal to 30 mL/min/1.73 m²) in the EMPA-REG OUTCOME trial, in a total of 9,718 patients with heart failure (eGFR greater than or equal to 20 mL/min/1.73 m²) in the EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved trials, and in 6,609 adult patients with chronic kidney disease (eGFR 20 to 90 mL/min/1.73 m²) in the EMPA-KIDNEY study. The safety profile across eGFR subgroups in these trials was consistent with the known safety profile [see Adverse Reactions (9.1) and Clinical Studies (16.3, 16.4, 16.5)].~~

~~In a large cardiovascular outcomes study of patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, there were 1819 patients with eGFR below 60 mL/min/1.73 m². The cardiovascular death findings in this subgroup were consistent with the overall findings [see Clinical Studies (16)].~~

~~Studies of patients with heart failure [see Clinical Studies (16)] enrolled patients with eGFR equal to or above 20 mL/min/1.73 m². There are insufficient data to support a dosing recommendation in patients with eGFR below 30 mL/min/1.73 m².~~

~~Efficacy and safety ~~studies~~ trials with JARDIANCE did not enroll adult patients with an eGFR less than 20 mL/min/1.73 m² or on dialysis. Once enrolled, adult patients in the EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, and EMPA-KIDNEY trials were not required to discontinue therapy for worsening of eGFR to less than 20 mL/min/1.73 m² or initiation of dialysis [see Clinical Studies (16.3, 16.4, 16.5)].~~

~~JARDIANCE is contraindicated in patients on dialysis [see Contraindications (7)].~~

14.1 Mechanism of Action

Empagliflozin is an inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. 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 including, but not restricted to, increasing tubuloglomerular feedback and reducing intraglomerular pressure, lowering both pre-and afterload of the heart and downregulating sympathetic activity.

[...]

14.3 Pharmacokinetics

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. 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. Empagliflozin does not appear to have time-dependent pharmacokinetic characteristics. Following once-daily dosing, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state.

Absorption

~~The pharmacokinetics of empagliflozin has been characterized in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes 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 1870 nmol·h/L and 259 nmol/L, respectively, with 10 mg empagliflozin once daily treatment, and 4740 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 pharmacokinetic parameters of empagliflozin were similar, suggesting linear pharmacokinetics with respect to time.~~

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 [14 C]-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. 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.~~

[...]

Specific Populations

Pediatric Patients

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin were investigated in pediatric patients aged 10 to 17 years with type 2 diabetes mellitus. Oral administration of empagliflozin at 10 mg resulted in exposure within the range observed in adult patients.

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

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

Patients with Hepatic Impairment

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.

Patients with Renal Impairment

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 patients on dialysis due to kidney failure, 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 patients with moderate renal impairment and patients on dialysis due to kidney failure compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20% higher in 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.

Hepatic Impairment

~~In 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.~~

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

~~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)].~~

[...]

16.2 Glycemic Control Trial in Pediatric Patients Aged 10 to 17 Years with Type 2 Diabetes Mellitus

DINAMO (NCT03429543) was a 26-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group trial, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks to assess the efficacy of JARDIANCE. The trial enrolled pediatric patients aged 10 to 17 years with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus (HbA1c 6.5 to 10.5%). Patients treated with metformin (at least 1,000 mg daily or maximally tolerated dose), with or without insulin therapy, and those with a history of intolerance to metformin therapy were enrolled. Patients were randomized to 3 treatment arms (JARDIANCE 10 mg, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor or placebo), over 26 weeks. Patients in the JARDIANCE 10 mg group who failed to achieve HbA1c <7.0% at Week 12 underwent a second randomization at Week 14 to remain on the 10 mg dose or increase to 25 mg. Patients on placebo were re-randomized at Week 26 to one of the JARDIANCE doses (10 mg or 25 mg) or a DPP-4 inhibitor.

A total of 157 patients were treated with either JARDIANCE (10 mg or 25 mg; N=52), a DPP-4 inhibitor (N=52), or placebo (N=53). Background therapies as adjunct to diet and exercise included metformin (51%), a combination of metformin and insulin (40.1%), insulin (3.2%), or none (5.7%). The mean HbA1c at baseline was 8.0% and the mean duration of type 2 diabetes mellitus was 2.1 years. The mean age was 14.5 years (range: 10-17 years) and 51.6% were aged 15 years and older. Approximately, 50% were White, 6% were Asian, 31% were Black or African American, and 38% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean BMI was 36.0 kg/m² and mean BMI Z-score was 3.0. Patients with an eGFR less than 60 mL/min/1.73 m² were not enrolled in the trial. Approximately 25% of the study population had microalbuminuria or macroalbuminuria.

At Week 26, treatment with JARDIANCE was superior in reducing HbA1c from baseline versus placebo (see Table 14).

Table 14 Results at Week 26 for a Placebo-Controlled Trial for JARDIANCE in Combination with Metformin and/or Insulin or as Monotherapy in Pediatric Patients Aged 10 to 17 Years with Type 2 Diabetes Mellitus^a

	JARDIANCE 10 mg	Placebo
HbA1c (%)^b		
Number of patients	n=39	n=53
Baseline (mean)	8.0	8.1
Change from baseline ^c	-0.5	0.7
Difference from placebo ^c (95% CI)	-1.2 ^c (-1.9, -0.5)	-
FPG (mg/dL)^{b,d}		
Number of patients	n=36	n=52
Baseline (mean)	157	159
Change from baseline ^c	-15	19
Difference from placebo ^c (95% CI)	-34 (-60.1, -7.1)	-

^aModified intent-to-treat set (Randomized and treated patients with baseline measurement (placebo and Jardiance starting with 10 mg and dose remained at re-randomisation (TG3))).

^bMultiple imputations using placebo wash-out approach with 500 iterations for missing data. Imputed for HbA1c (Jardiance N=4 (10.2%), Placebo N=3 (5.7%)), for FPG (Jardiance N=3 (8.3%), Placebo N=2 (3.8%)).

^cLeast-Square Mean from Analysis of Covariance (ANCOVA) adjusted for baseline value and baseline age stratum (< 15 years vs 15 to < 18 years) using an inverse probability weighting approach.

^dNot evaluated for statistical significance, not part of sequential testing procedure.

^ep-value=0.0015 (two-sided)

[...]

16.5 Chronic Kidney Disease Trial in Adults

EMPA-KIDNEY (NCT03594110) was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in adults with chronic kidney disease (eGFR >20 to <45 mL/min/1.73 m²; or eGFR >45 to <90 mL/min/1.73 m² with urine albumin to creatinine ratio [UACR] >200 mg/g). The trial excluded patients with polycystic kidney disease or patients requiring intravenous immunosuppressive therapy in the preceding three months or >45 mg of prednisone (or equivalent) at the time of screening. The primary objective of the trial was to assess the effects of empagliflozin as an adjunct to standard of care therapy, including RAS-inhibitor therapy when appropriate, on time to kidney disease progression or cardiovascular death.

A total of 6,609 patients, were equally randomized to JARDIANCE 10 mg or placebo and were followed for a median of 24 months.

The mean age of the study population was 63 years (range: 18 to 94 years) and 67% were male. Approximately 58% of the study population were White, 36% Asian, and 4% Black or African American. Approximately 44% of the patients had type 2 diabetes mellitus.

At baseline, the mean eGFR was 37 mL/min/1.73 m², 21% of patients had an eGFR equal to or above 45 mL/min/1.73 m², 44% had an eGFR 30 to less than 45 mL/min/1.73 m², and 35% had an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m². The median UACR was 329 mg/g, 20% of patients had a UACR <30 mg/g, 28% had a UACR 30 to <300mg/g, and 52% had a UACR >300 mg/g. Approximately 1% of patients had type 1 diabetes at baseline. The most common etiologies of CKD were diabetic nephropathy/diabetic kidney disease (31%), glomerular disease (25%), hypertensive/renovascular disease (22%) and other/unknown (22%).

At baseline, 85% of patients were treated with ACE inhibitor or ARB, 64% with statins, and 34% with antiplatelet agents.

JARDIANCE was superior to placebo in reducing the risk of the primary composite endpoint of sustained >40% eGFR decline, sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m², progression to end-stage kidney disease, or CV or renal death. The treatment effect reflected a reduction in a sustained >40% eGFR decline, sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m², progression to end-stage kidney disease, and CV death. There were few renal deaths during the trial. JARDIANCE also reduced the risk of first and recurrent hospitalization (see Table 18 and Figure 13); information collected on the reason for hospitalization was insufficient to further characterize the benefit.

Table 18 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components and Key Secondary Endpoints

	Placebo N=3,305	JARDIANCE 10 mg N=3,304	Hazard ratio vs placebo (95% CI)	p-value
Number of Patients (%)				
Composite of sustained >40% eGFR decline, sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m², ESKD^a, or CV or renal death (time to first occurrence)	558 (16.9)	432 (13.1)	0.72 (0.64, 0.82)	<0.0001
Sustained >40% eGFR decline	474 (14.3)	359 (10.9)	0.70 (0.61, 0.81)	
ESKD ^a or sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m ²	221 (6.7)	157 (4.8)	0.69 (0.56, 0.84)	
Renal death ^b	4 (0.1)	4 (0.1)		
CV death	69 (2.1)	59 (1.8)	0.84 (0.60, 1.19)	
Number of Events				
First and recurrent hospitalization^c	1,895	1,611	0.86 (0.78, 0.95)	0.0025

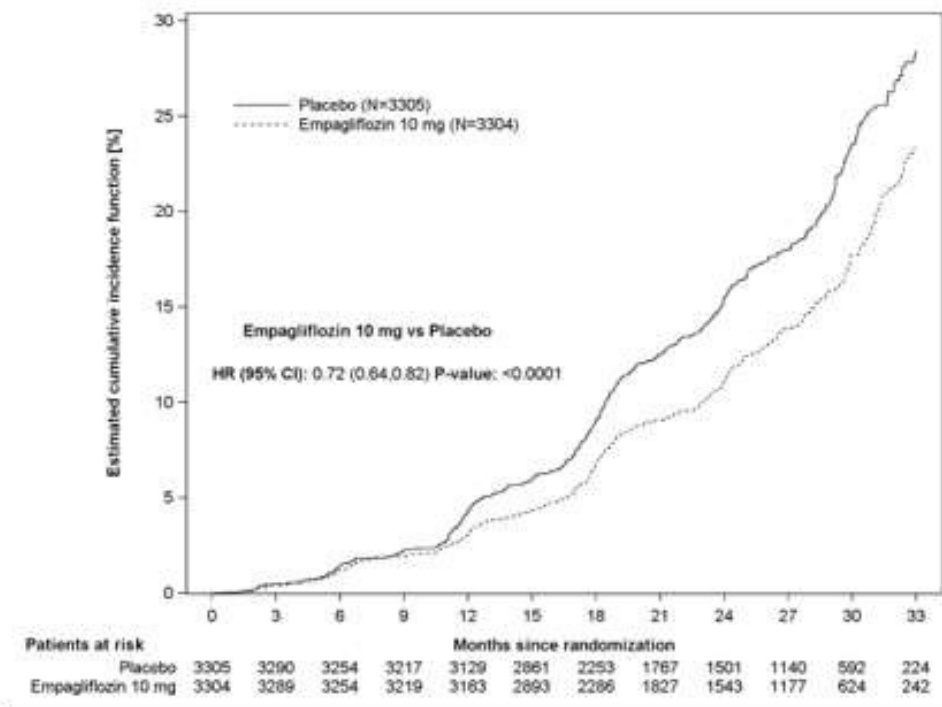
CV=Cardiovascular, eGFR=Estimated glomerular filtration rate, ESKD=End-stage kidney disease

^aESKD is defined as the initiation of maintenance dialysis or receipt of a kidney transplant.

^bThere were too few events of renal death to compute a reliable hazard ratio.

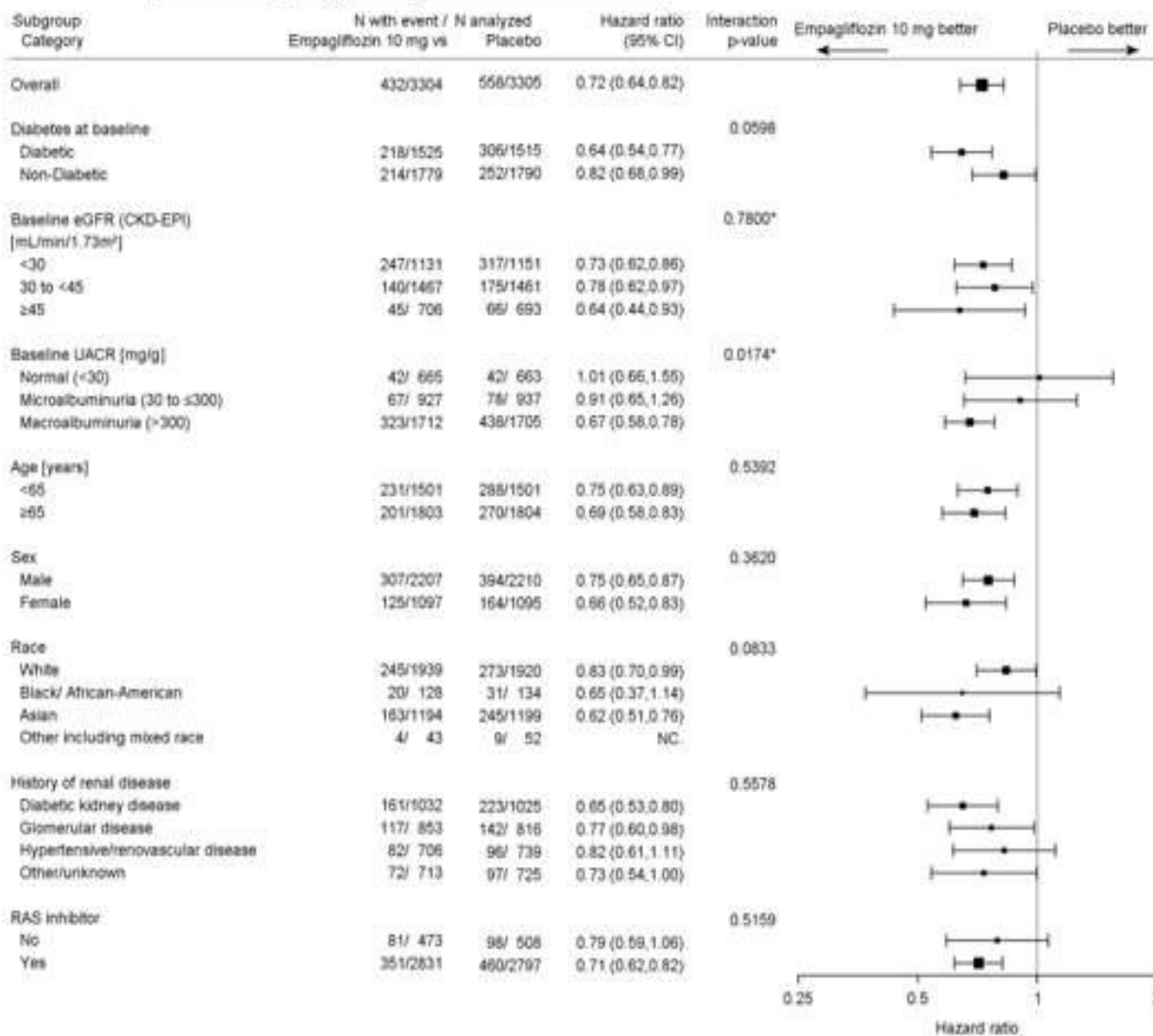
^cInformation collected on the reason for hospitalization was insufficient to further characterize the benefit.

Figure 13 Time to First Occurrence of the Primary Composite Endpoint, Sustained >40% eGFR Decline, Sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m², ESKD or Renal Death, or CV Death



The results of the primary composite endpoint were generally consistent across the pre-specified subgroups examined, including eGFR categories, underlying cause of kidney disease, diabetes status, or background use of RAS inhibitors (see Figure 14). The treatment benefit with JARDIANCE on the primary composite endpoint was not evident in patients with very low levels of albuminuria, however there were few events in these patients.

Figure 14 Treatment Effects for the Primary Composite Endpoint (Sustained >40% eGFR Decline, Sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m², ESKD or Renal Death, or CV Death) Subgroup Analysis (EMPA-KIDNEY)



*=Trend test

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

בסעיף 1. למה מיועדת התרופה עודכן המידע הבא:

ג'ארדיאנס 10 מ"ג ו-25 מ"ג מיועדת:

- לשיפור השליטה ברמת הסוכר בדם במבוגרים עם סוכרת מסוג 2 בנוסף לדיאטה ופעילות גופנית.
- להפחתת הסיכון לתמותה ממחלת לב וכלי דם בחולים מבוגרים הסובלים מסוכרת מסוג 2 וממחלת לב וכלי דם קיימת.

ג'ארדיאנס 10 מ"ג מיועדת:

- להפחתת הסיכון לתמותה ממחלת לב וכלי דם ואשפוז כתוצאה מאי ספיקת לב במבוגרים עם אי ספיקת לב.
- להפחתת הסיכון לירידה מתמשכת בתפקוד הכליה, למחלת כליות סופנית (ESKD), לתמותה ממחלת לב וכלי דם ולאשפוז במבוגרים עם מחלת כליות כרונית.
- לשיפור השליטה ברמת הסוכר בדם בילדים ובמתבגרים מעל גיל 10 עם סוכרת מסוג 2 בנוסף לדיאטה ופעילות גופנית.

ג'ארדיאנס אינה מיועדת מומלצת למטופלים עם סוכרת לטיפול בסוכרת מסוג 1 או לטיפול בחמצת קטוטית של סוכרת (diabetic ketoacidosis).

ג'ארדיאנס לא מומלצת לשימוש לשיפור השליטה ברמת הסוכר במטופלים מבוגרים עם סוכרת מסוג 2 וערכי הערכת קצב סינון פקעית הכליה (eGFR) הקטנים מ- $30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$.
ג'ארדיאנס לא מומלצת במטופלים עם מחלה פוליציסטית של הכליה או במטופלים הנוטלים או שנטלו לאחרונה סוגים מסוימים של טיפול המדכא את המערכת החיסונית על מנת לטפל במחלת כליה. לא צפוי כי ג'ארדיאנס יעבוד באם יש לך את המצבים הללו.

קבוצה תרפויטית: מעכבי SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2).

בסעיף 2. לפני השימוש בתרופה עודכן המידע הבא:

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל אמפגליפלוזין או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הבלתי פעילים ראה סעיף 6 – "מידע נוסף"). תסמינים של תגובה אלרגית חמורה לג'ארדיאנס עלולים לכלול:
 - פריחה
 - אזורים מוגבהים, אדומים על עורך (סרפדת)
 - נפיחות של בהפנים, השפתיים, הפה והגרון שלך, אשר עלולים לגרום לקושי בנשימה או בבליעה או באיזורי עור אחרים
 - קושי בבליעה או נשימה
 - אזורים מוגבהים, אדומים על עורך (סרפדת)
- אם הינך חווה תסמין כלשהו מתסמינים אלה הרשימה, הפסק ליטול ג'ארדיאנס ופנה מיידי לרופא המטפל או גש לחדר המיון בבית החולים הקרוב אליך ביותר.
- אתה עובר טיפול דיאליזה.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני נטילת ג'ארדיאנס, ספר לרופא על כל מצב רפואי קודם, כולל אם:

- ~~הינך הנוך סובל מסוכרת סוג 1. אין להשתמש בג'ארדיאנס בכדי לטפל באנשים עם סוכרת מסוג 1.~~
- ~~סבלת בעבר מחמצת קטוטית (Ketoacidosis - רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן)~~
- ~~יש לך זיהום חמור~~
- ~~הינך סובל מבעיית כליות~~
- ~~הינך סובל מבעיית כבד~~
- ~~סבלת בעבר מזיהום בנרתיק או בפין~~
- ~~עברת כריתה/קטיעה כלשהי~~
- ~~הינך הנוך-סובל מבעיית בכליות~~
- ~~הינך הנוך סובל מבעיית כבד~~
- ~~סבלת בעבר מזיהומים בדרכי השתן או מבעיות במתן שתן~~
- ~~הנך מקפיד על דיאטה דלת נתרן (מלח). יתכן והרופא שלך ישנה את הדיאטה או את מינון התרופה שלך.~~
- ~~הינך עומד לעבור ניתוח. ייתכן שהרופא יחליט על הפסקת השימוש בג'ארדיאנס טרם הניתוח. במקרה זה הינך עומד לעבור ניתוח; היוועץ ברופא שלך לגבי מועד הפסקת נטילת ג'ארדיאנס ומועד התחלת הטיפול המחודש~~
- ~~הינך אוכל פחות או שיש שינוי בתזונה שלך~~
- ~~הינך סובל מסוכרת סוג 1. אין להשתמש בג'ארדיאנס בכדי לטפל באנשים עם סוכרת מסוג 1~~
- ~~הנך מיובש~~
- ~~הייתה לך בעבר תגובה אלרגית לג'ארדיאנס~~
- ~~הינך בהיריון או מתכננת היריון – ראי סעיף 2 "היריון והנקה"~~
- ~~הינך מניקה או מתכננת להניק – ראי סעיף 2 "היריון והנקה"~~

[...]

ילדים ומתבגרים

לא ידוע אם ג'ארדיאנס בטוח ויעיל בילדים מתחת לגיל 10.

לא ידוע אם התכשיר בטוח ויעיל בילדים. תרופה זו אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

בדיקות ומעקב

- דיאטה ופעילות גופנית יכולות לסייע לגוף שלך להשתמש בסוכר בדם בצורה טובה יותר. חשוב לשמור על דיאטה ותכנית פעילות גופנית המומלצות על ידי הרופא בזמן הטיפול בג'ארדיאנס.
- בדומה לטיפולים נוספים במחלת הסוכרת, מומלץ לעקוב באופן תקופתי אחר התגובה לטיפול. ייתכן שהרופא ימליץ על טיפול בתרופות נוספות כדי להגיע ליעדי המטרה בטיפול במחלתך.
- יתכן והרופא שלך יבצע בדיקות דם על מנת להעריך את תפקוד הכליות לפני התחלת הטיפול בג'ארדיאנס ובמהלך הטיפול בג'ארדיאנס, ככל שידרש.
- **בדיקת גלוקוז בשתן** – בעת הטיפול בג'ארדיאנס ייתכן שיהיה לך סוכר בשתן ותראה תוצאה חיובית בבדיקת גלוקוז בשתן.
- רגל סוכרתית: חשוב להקפיד על בדיקה תקופתית קבועה של כפות הרגליים בהתאם להמלצות של המטפל הרפואי שלך.

[...]

היריון והנקה

יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני השימוש בתרופה זו אם הינך בהיריון, חושבת שהינך בהיריון, מתכננת היריון, מניקה או מתכננת להניק. אין להשתמש בג'ארדיאנס אם הינך בהיריון. ג'ארדיאנס עלולה לפגוע בעובר שלך. אם הינך נכנסת להיריון בזמן הטיפול בג'ארדיאנס, ספרי לרופא שלך בהקדם האפשרי. היוועצי ברופא שלך לגבי הדרך הטובה ביותר לאזן את רמות הסוכר בדם במהלך ההיריון. אין להניק כאשר את נוטלת ג'ארדיאנס להשתמש בג'ארדיאנס אם הינך מניקה. ג'ארדיאנס עלולה לעבור לחלב האם שלך ולפגוע בתינוקך. היוועצי ברופא שלך לגבי הדרך הטובה ביותר להזין את תינוקך אם הנך נוטלת בזמן הטיפול בג'ארדיאנס.

נהיגה ושימוש במכוונת

לג'ארדיאנס השפעה מינורית על יכולתך לנהוג ולהפעיל מכוונת. נטילת תרופה זו בייחוד בשילוב עם תרופות הנקראות סולפונילאוריאה או עם אינסולין עלולה לגרום לרמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה), אשר עלולות לגרום לתסמינים כמו רעד, הזעה ושינוי בראייה, ועלולות להשפיע על היכולת שלך לנהוג ולהפעיל מכוונת. אין לנהוג או להשתמש בכל כלי או מכונה, אם אתה סובל מסחרחורת במהלך הטיפול בג'ארדיאנס.

[...]

בסעיף 3. כיצד תשתמש בתרופה עודכן המידע הבא:

- יש להשתמש תמיד לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן השימוש בתרופה.
- המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.
- המינון המקובל ההתחלתי בדרך כלל הוא טבלית ג'ארדיאנס 10 מ"ג פעם ביום בבוקר עם או ללא אוכל. אם יש לך סוכרת סוג 2, הרופא יחליט האם להעלות את המינון לג'ארדיאנס 25 מ"ג.
- המינון שלך יותאם על ידי הרופא, באם נדרש. אין לשנות את המינון ללא הוראה מרופא. אין לעבור על המנה המומלצת.

אופן השימוש

- יש לבלוע את הטבליה בשלמותה עם מים. אין מידע לגבי כתישה/חציה/לעיסה.
- ניתן ליטול את התרופה עם מזון או בלעדיו.
- ניתן ליטול את התרופה פעם ביום בשעות הבוקר, השתדל ליטול את התרופה בשעה קבועה ביום. הדבר יסייע לך לזכור ליטול את התרופה.
- הרופא שלך יכול להנחות אותך ליטול ג'ארדיאנס בלבד או בשילוב עם תרופות אחרות לטיפול בסוכרת. רמת סוכר נמוכה בדם יכולה לקרות לעיתים קרובות יותר כאשר ג'ארדיאנס נלקחת בשילוב עם תרופות מסוימות אחרות לטיפול בסוכרת. למידע נוסף, ראה סעיף 2 "אינטראקציות/תגובות בין תרופות" וסעיף 4 "תופעות לוואי".
- כאשר הגוף שלך נמצא תחת סוגים מסוימים של לחץ, כגון: חום, טראומה (למשל תאונת דרכים), זיהום או ניתוח, כמות התרופות לסוכרת שאתה צריך עלולה להשתנות. ספר לרופא שלך מיד אם אתה סובל מאחד מהמצבים הללו ופעל בהתאם להנחיותי.

אם נוטלת בטעות מינון גבוה יותר

אם נוטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית החולים הקרוב ביותר והבא את אריזת התרופה איתך.

אם שכחת ליטול את התרופה

קח את המנה מיד כשזכרת ואת המנה שאחריה בזמן הרגיל. אם כמעט הגיע הזמן ליטול את המנה הבאה, דלג על המנה שנשכחה וקח את המנה הבאה בזמן הרגיל. אין ליטול מנה כפולה ב־פְּדִי לַפְּצוֹת על מנה שנשכחה. היוועץ ברופא שלך אם יש לך שאלות בנוגע למנה שנשכחה. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

[...]

בסעיף 4. תופעות לוואי עודכן המידע הבא:

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

מידע חשוב בנוגע לג'ארדיאנס:

ג'ארדיאנס יכולה לגרום לתופעות לוואי חמורות.

יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי אם הינך חווה את אחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות:

[...]

• **רמת סוכר נמוכה בדם (היפוגליקמיה) (מופיעות ביותר ממשתמש 1 מתוך 10).**
במבוגרים, אם אתה נוטל ג'ארדיאנס עם תרופה נוספת שיכולה לגרום לרמות סוכר נמוכות בדם, כגון אינסולין או סולפונילאוריאה, הסיכון שלך לסבול מרמה נמוכה של סוכר בדם גבוה יותר. בילדים מגיל 10 ומעלה, הסיכון לרמת סוכר נמוכה בדם גבוה יותר עם ג'ארדיאנס גם אם אינך משתמש בתרופה אחרת שיכולה גם להוריד את רמת הסוכר בדם.
ייתכן שיהיה צורך במימון נמוך יותר של אינסולין או סולפונילאוריאה בעת נטילת ג'ארדיאנס. סימנים ותסמינים לרמת סוכר נמוכה בדם עלולים לכלול: עצבנות, ישנוניות, סחרחורת, רעד או תחושת עצבנות, הזעה, בלבול, קצב לב מהיר, רעב, 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 ונח.

• **זיהום פטרייתי בנרתיק-** (תופעת לוואי שכיחה – מופיעה ב- 1 עד 10 משתמשים מתוך 100):
התסמינים לכך הם: ריח מהנרתיק, הפרשה וגינלית לבנה או צהובה (ההפרשה יכולה להיות גושית או דמויית גבינת קוטג'), גירוד בנרתיק.

• **זיהום פטרייתי בעור אשר מסביב לבפין** (זיהום בעטרת הפין בלבד או בעטרת הפין והעורלה בקרב גברים לא נימולים) (תופעת לוואי שכיחה – מופיעה ב- 1 עד 10 משתמשים מתוך 100) :-
עלולה להתפתח נפיחות בפין בקרב מטופלים לא-נימולים-עלולה להתפתח, דבר המקשה על מתיחת העור אחורה מסביב לקצה הפין. סימנים ותסמינים נוספים אחרים לזיהום פטרייתי של הבפין כוללים: אדמומיות, גירוד או נפיחות של הבפין, פריחה על הבפין, הפרשה בעלת ריח רע מהפין בעלת ריח רע, כאבים בעור שמסביב לפין.

שוחח עם הרופא המטפל מה עליך לעשות אם הינך סובל מתסמינים של זיהום פטרייתי בנרתיק או בפין. ייתכן שהרופא יציע על שימוש בתרופות אנטי-פטרייטיות הניתנות ללא מרשם. אם שימוש בתרופות אלו לא עוזר והתסמינים לא עוברים, פנה לרופא באופן מיידי.

• **כריתות (קטיעות):**
מעכבי SGLT2 עלולים להגביר את הסיכון שלך לקטיעות גפיים תחתונות. אתה עלול להיות בסיכון גבוה יותר לקטיעות גפיים תחתונות אם:
○ עברת קטיעה בעברך
○ היו לך חסימות או הצרויות בכלי הדם, בדרך כלל ברגל
○ היה לך זיהום, כיבים או פצעים של כף רגל סוכרתית
פנה לרופא שלך מיד אם יש לך כאב חדש או רגישות חדשה, פצעים, כיבים או זיהומים כלשהם ברגל או בכף הרגל. שוחח עם הרופא שלך על טיפול נאות בכף הרגל]

- תגובות אלרגיות (בגישות יתר) חמורות (שכיחות לא ידועה): תגובות אלרגיות חמורות התרחשו בקרב מטופלים הנוטלים ג'ארדיאנס. תסמיני תגובה אלרגית יכולים לכלול:
 - פריחה
 - אזורים מוגבהים, אדומים על עור (סרפדת)
 - נפיחות של הפנים, השפתיים, הפה והגרון שלך, אשר עלולים לגרום לקושי בנשימה או בבליעה
 - התנפחות של הפנים, השפתיים, הגרון או אזורים אחרים של העור שלך
 - קושי בבליעה או בנשימה
 - אזורים מוגבהים, אדומים על עור (סרפדת)
- אם הינך חווה תסמין כלשהו של תגובה אלרגית חמורה-מהרשימה, הפסק ליטול ג'ארדיאנס ופנה מיידית לרופא המטפל או לחדר המיון בבית החולים הקרוב אליך.

[...]

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשמש 1 מתוך 10) כוללות:

- זיהומים בדרכי השתן בקרב נשים

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

- זיהומים בדרכי השתן בקרב גברים

[...]

*לרשימת תופעות הלוואי המלאה יש לפנות לעלון לצרכן