

מאי 2024

**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 5. Dosage and administration עודכן המידע הבא:

#### **5.1 Adults with normal renal function (glomerular filtration rate [GFR] $\geq$ 90 ml/min)**

[...]

- Adjust dosing based on effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of JARDIANCE DUO (metformin hydrochloride 2000 mg and empagliflozin 25 mg) [see *Dosage and Administration (5.2)*].

### בסעיף 8. Warnings and precautions עודכן המידע הבא:

#### **8.8 Lower Limb Amputation**

In some clinical studies with SGLT2 inhibitors an imbalance in the incidence of lower limb amputation has been observed. Across four empagliflozin 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 empagliflozin 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, 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 empagliflozin 10 mg treatment arms, respectively. Amputation of the toe and mid-foot were most frequent (21 out of 28 empagliflozin 10 mg treated patients with lower limb amputations), and some involving above and below the knee. Some patients had multiple amputations. Jardiance Duo is not indicated for the treatment of chronic kidney disease.

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 Duo 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.

#### **8.10 Lower limb amputations**

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

## 9 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)*]
- Ketoacidosis [*see Warnings and Precautions (8.2)*]
- Volume Depletion [*see Warnings and Precautions (8.3)*]
- Urosepsis and Pyelonephritis [*see Warnings and Precautions (8.4)*]
- Hypoglycemia [*see Warnings and Precautions (8.5)*]
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene) [*see Warnings and Precautions (8.6)*]
- Genital Mycotic Infections [*see Warnings and Precautions (8.7)*]
- Lower Limb Amputation [*see Warnings and Precautions (8.8)*]
- Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (8.9)*]
- Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency [*see Warnings and Precautions (8.10)*]

### 9.1 Clinical Trials Experience

[...]

- Lower Limb Amputations: Across four empagliflozin 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 empagliflozin 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, 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 empagliflozin 10 mg treatment arms, respectively. Jardiance Duo is not indicated for the treatment of chronic kidney disease.

## עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

בסעיף 2. לפני השימוש בתרופה עודכן המידע הבא:

### אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומרים הפעילים אמפגליפלוזין, זמטפורמין הידרוכלוריד, 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:
  - פריחה
  - אזורים מוגבהים, אדומים על פני העור (סרפדת).
  - נפיחות של הפנים, השפתיים, הפה והגרונן ואזורים אחרים על פני העור אשר עלולים לגרום לקושי בנשימה או בבליעה
  - קושי בבליעה או בנשימה
  - אזורים מוגבהים, אדומים על פני העור (סרפדת).אם יש לך תסמין כלשהו מתסמינים אלה, הפסק ליטול ג'ארדיאנס דואו ופנה לרופא מייד או גש לחדר המיון שבבית החולים הקרוב ביותר.
- יש לך תפקוד כלייתי ירוד באופן חמור (הרופא שלך יגדיר מהי רמת הפגיעה בתפקוד הכלייתי שלך).
- אתה סובל מאי-ספיקה כלייתית בינונית או חמורה, מחלת כליות סופנית או עובר טיפולי דיאליזה.
- אתה סובל מחמצת מטבולית (metabolic acidosis) או מחמצת קטוטית סוכרתית (diabetic ketoacidosis, רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן).

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

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

- אתה סובל מסוכרת מסוג 1. ג'ארדיאנס דואו אינה מיועדת לטיפול באנשים עם סוכרת מסוג 1.
- סבלת בעבר מחמצת קטוטית סוכרתית.
- חלה הפחתה במינון האינסולין שלך.
- יש לך זיהום חמור.
- סבלת בעבר מזיהומים בנרתיק או בפין.
- עברת כריתה/קטיעה כלשהי.
- אתה סובל מבעיות בכליות.
- 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 מבעיות במתן שתן.
- הינך מקפיד על דיאטה דלת נתרן (מלח). יתכן שהרופא שלך ישנה את הדיאטה או את מינון התרופה שלך.
- אתה עומד לעבור ניתוח. ייתכן שהרופא יפסיק את הטיפול שלך בג'ארדיאנס דואו לפני שתעבור את הניתוח. אם אתה עומד לעבור ניתוח היוועץ ברופא שלך לגבי מועד הפסקת נטילת ג'ארדיאנס דואו ומועד התחלת הטיפול מחדש.
- אתה אוכל פחות או חל שינוי בתזונתך.
- אתה מיובש.
- אתה סובל או שסבלת בעבר מבעיות בלבלב שלך, כולל דלקת בלבלב או ניתוח בלבלב.
- אתה שותה אלכוהול לעיתים תכופות מאוד או שותה הרבה אלכוהול בפרק זמן קצר (ראה גם סעיף "שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול").
- הייתה לך אי פעם תגובה אלרגית לג'ארדיאנס דואו.
- אתה עומד לקבל זריקת צבע או חומר-ניגוד לצורך צילום רנטגן. ייתכן שיהיה צורך להפסיק את מתן ג'ארדיאנס דואו לזמן קצר. דבר עם הרופא שלך באשר למועד הפסקת ג'ארדיאנס דואו ומועד חידוש המתן של ג'ארדיאנס דואו. ראה סעיף 4 "תופעות לוואי".
- ~~אתה סובל מסוכרת מסוג 1. ג'ארדיאנס דואו אינה מיועדת לטיפול באנשים עם סוכרת מסוג 1.~~
- יש לך רמות נמוכות של ויטמין B12 בדם.
- 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 וסת סדירה או שהווסת לא מופיעה כלל (אנא ראי סעיף "הריון, הנקה ופוריות").

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

- חמצת לקטית
- חמצת קטוטית (ketoacidosis - רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן)
- הת"בשות
- זיהום פטרייתי בנרתיק
- זיהום פטרייתי של העור שמסביב לפין (זיהום בעטרת הפין בלבד או בעטרת הפין והעורלה בקרב גברים לא נימולים)
- זיהומים חמורים בדרכי השתן
- רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה)
- Fournier's gangrene - (זיהום חיידקי נדיר אך מסכן חיים ברקמות התת עוריות באזור הגניטלי (עד פי הטבעת))
- זיהום פטרייתי בנרתיק
- זיהום פטרייתי בפין (זיהום בעטרת הפין בלבד או בעטרת הפין והעורלה בקרב גברים לא נימולים)
- כריתות (קטיעות)
- תגובות אלרגיות חמורות (רגישות יתר)
- רמה נמוכה של ויטמין B12 (חסר בוויטמין B12)

#### **בדיקות ומעקב**

- בתקופת הטיפול יש לבדוק את רמות הסוכר בדם בהתאם להוראות הרופא.
- בעת נטילת ג'ארדיאנס דואו עלול להיות לך סוכר בשתן, אשר יופיע בבדיקת שתן.
- היוועץ ברופא כיצד למנוע, לזהות ולטפל ברמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה), ברמות סוכר גבוהות בדם (היפרגליקמיה) ובסיבוכים של סוכרת.
- הרופא יפנה אותך לבדיקות דם 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 בג'ארדיאנס דואו ובתקופת הטיפול בהתאם לצורך.
- ייתכן שהרופא יבקש לערוך בדיקת דם לרמת ויטמין B12.
- כף רגל סוכרתית: חשוב להקפיד על בדיקה תקופתית קבועה של כפות הרגליים בהתאם להמלצות של המטפל הרפואי שלך.

**בסעיף 3. כיצד תשתמש בתרופה עודכן המידע הבא:**

[...]

כאשר הגוף נמצא תחת סוגים מסויימים של לחץ, כגון: חום, טראומה (למשל תאונת דרכים), זיהום או ניתוח, כמות התרופה לסוכרת שאתה צריך עלולה להשתנות. ספר לרופא שלך מיד אם אתה סובל מאחד מהמצבים האלה ופעל בהתאם להנחיותיו.

[...]

[...]

• **כריתות (קטיעות). מעכבי SGLT2 עלולים להגביר את הסיכון שלך לקטיעות גפיים**

**תחתונות.**

אתה עלול להיות בסיכון גבוה יותר לקטיעות גפיים תחתונות אם:

- עברת קטיעה בעבר
- היו לך חסימות או היצרויות בכלי דם, 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 חמורות (רגישות יתר) (שכיחות לא ידועה): תגובות אלרגיות חמורות**

התרחשו בקרב אנשים הנוטלים אמפגליפלוזין, אחד המרכיבים בג'ארדיאנס דואו. אם הינך חווה תסמין כלשהו של תגובה אלרגית חמורה, הפסק ליטול ג'ארדיאנס דואו ופנה לרופא מייד או גש לחדר המיון בבית החולים הקרוב ביותר.

התסמינים של תגובה אלרגית חמורה לג'ארדיאנס דואו עלולים לכלול:

- נפיחות של הפנים, השפתיים, הגרון ואזורים אחרים של העור שלך
- פריחה
- קושי בבליעה או בנשימה

○ אזורים מוגבהים, אדומים על פני העור (סרפדת)

○ נפיחות של הפנים, השפתיים, הפה והגרון אשר עלולים לגרום לקושי בנשימה או בבליעה

אם הינך חווה תסמין כלשהו מתסמינים אלה, הפסק ליטול ג'ארדיאנס דואו ופנה מייד לרופא או גש לחדר המיון בבית החולים הקרוב ביותר.

[...]

**תופעות לוואי נוספות:**

[...]

• **אנגיואדמה**

[...]