

Glyxambi 25mg/5mg

גליקסמבי 25 מ"ג/5 מ"ג

empagliflozin 25 mg and linagliptin 5 mg

film-coated tablets

Glyxambi 10mg/5mg

גליקסמבי 10 מ"ג/5 מ"ג

empagliflozin 10 mg and linagliptin 5 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
בנדון.

ההתוויות הרשומות לתכשירים בישראל:

GLYXAMBI tablets are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both empagliflozin and linagliptin is appropriate.

Limitations of Use

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

GLYXAMBI has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at an increased risk for the development of pancreatitis while using GLYXAMBI.

השינויים המשמעותיים ביותר בעלונים סומנו מטה.

הסבר:

טקסט עם קו תחת: 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

בסעיף 5. DOSAGE AND ADMINISTRATION עודכן המידע הבא:

[...]

5.4 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 8. WARNINGS AND PRECAUTIONS עודכן המידע הבא:

[...]

8.4 Urosepsis and Pyelonephritis

There have been reports of serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving ~~SGLT2 inhibitors, including empagliflozin.~~ Treatment with empagliflozin ~~SGLT2 inhibitors~~ 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)*].

[...]

8.8 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. GLYXAMBI 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 GLYXAMBI 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.

[...]

8.9–10 Severe and Disabling Arthralgia

There have been postmarketing reports of severe and disabling arthralgia in patients taking linagliptin DPP-4 inhibitors. The time to onset of symptoms following initiation of drug therapy varied from one day to years. Patients experienced relief of symptoms upon discontinuation of the medication. A subset of patients experienced a recurrence of symptoms when restarting the same drug or a different DPP-4 inhibitor. Consider DPP-4 inhibitors as a possible cause for severe joint pain and discontinue drug if appropriate.

[...]

8.12 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.

בסעיף 9. אדורכן המידע הבא: ADVERSE REACTIONS

9 ADVERSE REACTIONS

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

- Pancreatitis [*see 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 with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues [*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 (8.89)*]
- Severe and Disabling Arthralgia [*see Warnings and Precautions (8.910)*]
- Bullous Pemphigoid [*see Warnings and Precautions (8.1011)*]
- Heart Failure [*see Warnings and Precautions (8.1112)*]

[...]

9.1 Clinical Trials Experience

[...]

Other Adverse Reactions:

[...]

Empagliflozin

- Genital Mycotic Infections: In the pool of five placebo-controlled clinical trials, the incidence of genital mycotic infections (e.g., vaginal mycotic infection, vaginal infection, genital infection fungal, vulvovaginal candidiasis, and vulvitis) was increased in patients treated with empagliflozin compared to placebo, occurring in 0.9%, 4.1%, and 3.7% of patients randomized to placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg, respectively. Discontinuation from trial due to genital infection occurred in 0% of placebo-treated patients and 0.2% of patients treated with either empagliflozin 10 mg or 25 mg.

Genital mycotic infections occurred more frequently in female than male patients.

Phimosis occurred more frequently in male patients treated with empagliflozin 10 mg (less than 0.1%) and empagliflozin 25 mg (0.1%) than placebo (0%).

- Urinary Tract Infections: In the pool of five placebo-controlled clinical trials, the incidence of urinary tract infections (e.g., urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, and cystitis) was increased in patients treated with empagliflozin compared to placebo. Patients with a history of chronic or recurrent urinary tract infections were more likely to experience a urinary tract infection. The rate of treatment discontinuation due to urinary tract infections was 0.1%, 0.2%, and 0.1% for placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg, respectively.

Urinary tract infections occurred more frequently in female patients. The incidence of urinary tract infections in female patients randomized to placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg was 16.6%, 18.4%, and 17.0%, respectively. The incidence of urinary tract infections in male patients randomized to placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg was 3.2%, 3.6%, and 4.1%, respectively [see Use in Specific Populations (8.5)].

- 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. GLYXAMBI is not indicated for the treatment of chronic kidney disease.

12 OVERDOSAGE

In the event of an overdose with GLYXAMBI, consider contacting the Poison Control Center or a medical toxicologist for additional overdose management recommendations contact the nearest hospital immediately. Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied, and removal of linagliptin by hemodialysis or peritoneal dialysis is unlikely.

[...]

14.3 Pharmacokinetics

GLYXAMBI

Administration of the fixed-dose combination with food resulted in no change in overall exposure of empagliflozin or linagliptin; however, the peak exposure was decreased 39% and 32% for empagliflozin and linagliptin, respectively. These changes are not likely to be clinically significant.

Absorption

Empagliflozin

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. and no clinically relevant differences were noted between the two populations.

Absorption

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.



[...]

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

בסעיף 2. לפני השימוש בתרופה עודכן המידע הבא:

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- לפני הטיפול בגליקסמבי, ספר לרופא על מצבך הרפואי, כולל אם:
 - אתה סובל מסוכרת מסוג 1. גליקסמבי אינה מומלצת לטיפול באנשים עם סוכרת מסוג 1.
 - סבלת בעבר מחמצת קטוטית סוכרתית (Ketoacidosis - רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן).
 - חלה הפחתה במינון האינסולין שלך.
 - יש לך זיהום חמור.
 - ~~סבלת בעבר מזיהום בנרתיק או בפין~~
 - ~~עברת כריתה/קטיעה כלשהי~~
 - הינך סובל מבעיות בכליות
 - הינך סובל מבעיות בכבד
 - ~~סבלת בעבר מזיהום בנרתיק או בפין~~
 - סבלת בעבר מזיהומים בדרכי השתן או בעיות בעת מתן שתן
 - ~~הינך מקפיד על דיאטה דלת נתרן (מלח). יתכן והרופא שלך ישנה את הדיאטה או את מינון התרופה שלך.~~
 - הינך עומד לעבור ניתוח. ייתכן שהרופא שלך יחליט על הפסקת השימוש בגליקסמבי טרם הניתוח. במקרה בו הינך עומד לעבור ניתוח, היוועץ ברופא שלך לגבי מועד הפסקת נטילת גליקסמבי ומועד התחלת הטיפול המחודש.
 - הינך אוכל פחות או חל שימי בתזונתך
 - ~~הנך מיובש~~
 - הינך סובל או סבלת מבעיות בלבב, כולל דלקת לבלב או ניתוח בלבב
 - דלקת לבלב (פנקראטיטיס) יכולה להופיע במטופלים בגליקסמבי. דלקת זו עלולה להיות חמורה ואף להוביל למוות. בעיות רפואיות מסוימות מעלות את הסבירות לדלקת לבלב.
 - על כן, לפני שתחיל ליטול גליקסמבי, ספר לרופא שלך אם סבלת אי פעם מ:
 - עבר של אלכוהוליזם
 - אבנים בכיס המרה שלך
 - רמות גבוהות של טריגליצרידים בדם
 - הינך נוהג לשתות אלכוהול לעיתים תכופות, או לשתות הרבה אלכוהול בפרק זמן קצר
 - ~~הינך סובל מסוכרת סוג 1. גליקסמבי אינה מיועדת לטיפול באנשים הסובלים מסוכרת סוג 1.~~
 - ~~הייתה לך בעבר תגובה אלרגית לגליקסמבי~~
 - הינך בהיריון או מתכננת היריון – ראי סעיף 2 "היריון והנקה"
 - הינך מניקה או מתכננת להניק – ראי סעיף 2 "היריון והנקה"
 - הייתה לך אי פעם אי ספיקת לב
 - הינך בן 75 ומעלה

לאזהרות מיוחדות נוספות הנוגעות לשימוש בתרופה, אנא ראה סעיף 4 "תופעות לוואי".

[...]



בדיקות ומעקב

- ייתכן שהרופא שלך יפנה אותך ייתכן שהרופא יבצע לך לבדיקות דם מסוימות על מנת להעריך את תפקודי הכליות שלך לפני תחילת השימוש ובמהלך הטיפול בגליקסמבי. בהתאם לצורך.
- בזמן נטילת התרופה, עלול להופיע סוכר בשתן שלך אשר יתבטא בבדיקת שתן.
- 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.

[...]

בסעיף 4. תופעות לוואי עודכן המידע הבא:

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

גליקסמבי עלולה לגרום לתופעות הלוואי החמורות הבאות:

[...]

- **זיהומים חמורים בדרכי השתן (שכיחות לא ידועה):** זיהומים חמורים בדרכי השתן אשר עלולים להביא לאשפוז התרחשו במטופלים שנטלו אמפגליפלוזין, אחד המרכיבים בגליקסמבי. ספר לרופא שלך אם יש לך סימנים או תסמינים של זיהום בדרכי השתן כגון הרגשת צריבה במתן שתן, תכיפות ודחיפות במתן שתן, כאב באגן הירכיים או דם בשתן. לעיתים אנשים עלולים לסבול גם מחום, כאב גב, בחילות או הקאות.

רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה) (תופעת לוואי שכיחה) – תופעה שמופיעה מופיעות ב-1 עד 10 משתמשים מתוך 100): אם הינך נוטל גליקסמבי יחד עם תרופה נוספת אשר יכולה לגרום לרמת סוכר נמוכה בדם, כגון תרופות ממשפחת הסולפונילאוריאה או אינסולין, הסיכון שלך לסבול מרמה נמוכה של סוכר בדם גבוה יותר. ייתכן שיהיה צורך להוריד את המינון של תרופת הסולפונילאוריאה או של האינסולין במהלך השימוש בגליקסמבי. סימנים ותסמינים של רמת סוכר נמוכה בדם עלולים לכלול:

- כאב ראש
- נמנום
- חולשה
- רגזנות
- רעב
- דפיקות לב מהירות
- בלבול
- רעד או תנועות גוף קופצניות תחושת עצבנות
- סחרחורת
- הזעה

[...]

- **כריתות (קטיעות). מעכבי SGL T2 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 סוכרתיתפנה 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.

[...]

- **כאבי מפרקים חמורים הגורמים למגבלות (שכיחות לא ידועה):** ישנם מטופלים אשר נוטלים תרופות מקבוצת מעכבי DPP-4 (לינגליפטין), אחד המרכיבים בגליקסמבי, העלולים לפתח כאב מפרקים שעלול להיות חמור. פנה לרופא שלך אם אתה חווה כאב חמור במפרקים.

[...]

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) כוללות:

- זיהומים בדרכי השתן בקרב גברים
- זיהום בדרכי הנשימה העליונות
- גודש באף או נזלת וכאב גרון
- מתן שתן מוגבר
- רמות גבוהות של שומנים בדם (כולל עלייה ברמת הכולסטרול)
- כאב מפרקים
- בחילה
- צמא
- אירועים הנובעים מהתייבשות (לחץ דם נמוך והתעלפות). למידע נוסף, אנא ראה לעיל "גליקסמבי עלולה לגרום לתופעות הלוואי החמורות הבאות- התייבשות"
- עלייה ברמת המטוקריט (אחוז תאי הדם האדומים בבדיקת דם)
- שלשול
- שיעול
- עלייה ברמת החומצה האורית
- עלייה ברמת ליפאזות (אנזימים המפרקים שומנים)
- עלייה ברמת האנזים אמילאזעמילאז