

נובמבר 2022

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 תוספת התוויה ועדכון עלונים

רופא/ה יקר/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על רישום התוויה נוספת עבור התכשיר ג'ארדיאנס 10 מ"ג לטיפול בהפחתת הסיכון לתמותה ממחלת לב וכלי דם ואשפוז כתוצאה מאי ספיקת לב במבוגרים עם אי ספיקת לב.

כמו כן, העלון לצרכן והעלון לרופא של התכשירים עודכנו.

ההתוויות הרשומות לתכשיר בישראל:

Jardiance 10mg is indicated

to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure.

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.

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 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.

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

עדכונים מהותיים בעלון לרופא

בסעיף 4. INDICATIONS AND USAGE עודכן המידע הבא:

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 ~~and reduced ejection fraction.~~

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 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.

בסעיף 5. DOSAGE AND ADMINISTRATION עודכן המידע הבא:

5.1 Prior to Initiation of JARDIANCE

- Assess renal function before initiating JARDIANCE and as clinically indicated [see Warnings and Precautions (8)].

- In patients with volume depletion, correct this condition before initiating JARDIANCE [see *Warnings and Precautions (8.2), Use in Specific Populations (11.5, 11.6)*].

5.2 Recommended Dosage

- 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 ~~reduced ejection fraction~~ 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)*].

בסעיף 9.9 אדברס ריאקצונס

9.1 Clinical Trials Experience

[...]

Clinical Trials in Patients with Heart Failure

The EMPEROR-Reduced study included 3730 patients with heart failure and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$ 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.

~~The EMPEROR-Reduced study included 3726 patients with heart failure and reduced ejection fraction, treated with JARDIANCE 10 mg or placebo. No new adverse reactions were identified in the EMPEROR-Reduced heart failure study.~~

[...]

9.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during postapproval use of JARDIANCE. 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.

Gastrointestinal Disorders: Constipation was added

*For the full list of adverse reactions please see the prescribing information

בסעיף 10. עוודכן המידע הבא: DRUG INTERACTIONS

Table 3 Clinically Relevant Interactions with JARDIANCE

[...]

Lithium:

Clinical Impact : Concomitant use of an SGLT2 inhibitor with lithium may decrease serum lithium concentrations.

Intervention: Monitor serum lithium concentration more frequently during JARDIANCE initiation and dosage changes.

[...]

בסעיף 16. עוודכן המידע הבא: CLINICAL STUDIES

[...]

Heart Failure

[...]

EMPEROR-Preserved (NCT03057951) was a double-blind study conducted in patients with chronic heart failure NYHA Class II-IV with LVEF >40% to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE as adjunct to standard of care therapy.

Of 5988 patients, 2997 were randomized to JARDIANCE 10 mg and 2991 to placebo and were followed for a median of 26 months. The mean age of the study population was 72 years (range: 22 to 100 years) and 55% were men, 45% were women, and 43% were 75 years of age or older. Approximately 76% of the study population were White, 14% Asian and 4% Black or African American.

At randomization, 82% of patients were NYHA class II, 18% were class III and 0.3% were class IV. The EMPEROR-Preserved study population included patients with a LVEF <50% (33.1%), with a LVEF 50 to <60% (34.4%) and a LVEF ≥60% (32.5%). At baseline, the mean eGFR was 61 mL/min/1.73 m² and the median urinary albumin to creatinine ratio (UACR) was 21 mg/g. Approximately half of the patients (50%) had eGFR equal to or above 60 mL/min/1.73 m², 26% had eGFR 45 to less than 60 mL/min/1.73 m², 19% had eGFR 30 to less than 45 mL/min/1.73 m², and 5% had eGFR 20 to less than 30 mL/min/1.73 m².

At baseline, 81% of patients were treated with ACE inhibitors, ARBs, or ARNI, 86% with beta-blockers, 38% with MRAs, and 86% with diuretics.

The primary endpoint was the time to first event of either CV death or HHF. First and recurrent HHF was assessed as a key secondary endpoint.

JARDIANCE was superior in reducing the risk of the primary composite endpoint compared with placebo, mostly through a reduction in hospitalization for heart failure. JARDIANCE reduced the risk of first and recurrent HHF (see Table 15 and Figures 10 and 11).

Table 15 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components, and Key Secondary Endpoints

	<u>Placebo</u> <u>N=2991</u>	<u>JARDIANCE 10</u> <u>mg</u> <u>N=2997</u>	<u>Hazard ratio vs</u> <u>placebo</u> <u>(95% CI)</u>	<u>p-value</u>
	<u>Number of Patients (%)</u>			
<u>CV death or HHF^a</u>	<u>511 (17.1%)</u>	<u>415 (13.8%)</u>	<u>0.79 (0.69, 0.90)</u>	<u>0.0003</u>
<u>CV death^{a,b}</u>	<u>244 (8.2%)</u>	<u>219 (7.3%)</u>	<u>0.91 (0.76, 1.09)</u>	
<u>HHF^a</u>	<u>352 (11.8%)</u>	<u>259 (8.6%)</u>	<u>0.71 (0.60, 0.83)</u>	
	<u>Number of Events</u>			
<u>First and recurrent HHF^c</u>	<u>541</u>	<u>407</u>	<u>0.73 (0.61, 0.88)</u>	<u>0.0009</u>

^aTime to first event

^bIncludes deaths following hospitalization

^cJoint frailty model accounting for CV death

Figure 10 Time to First Occurrence of the Primary Composite Endpoint of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure

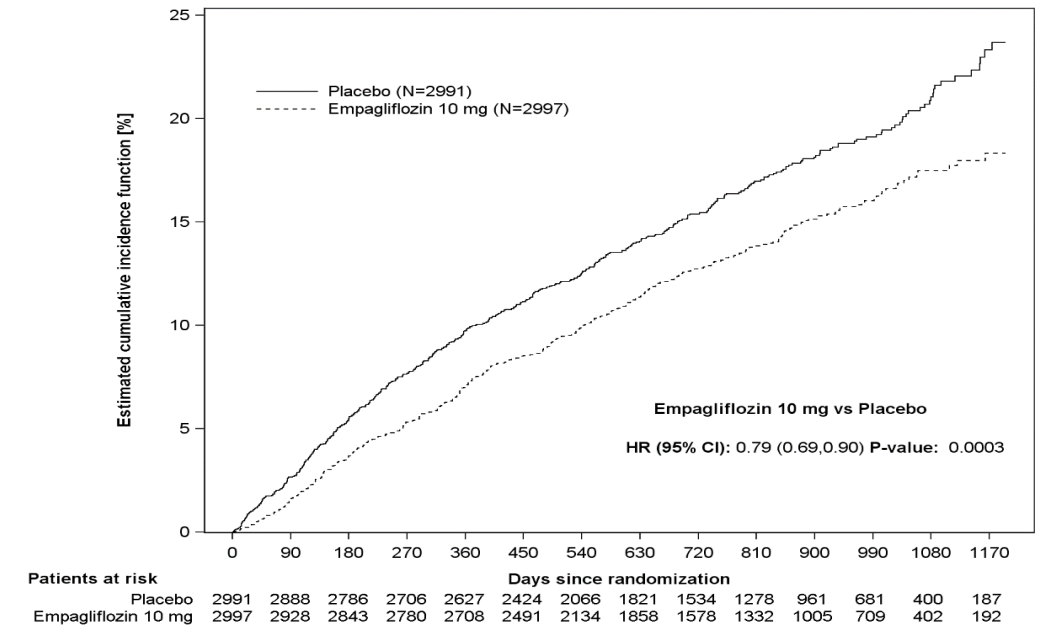
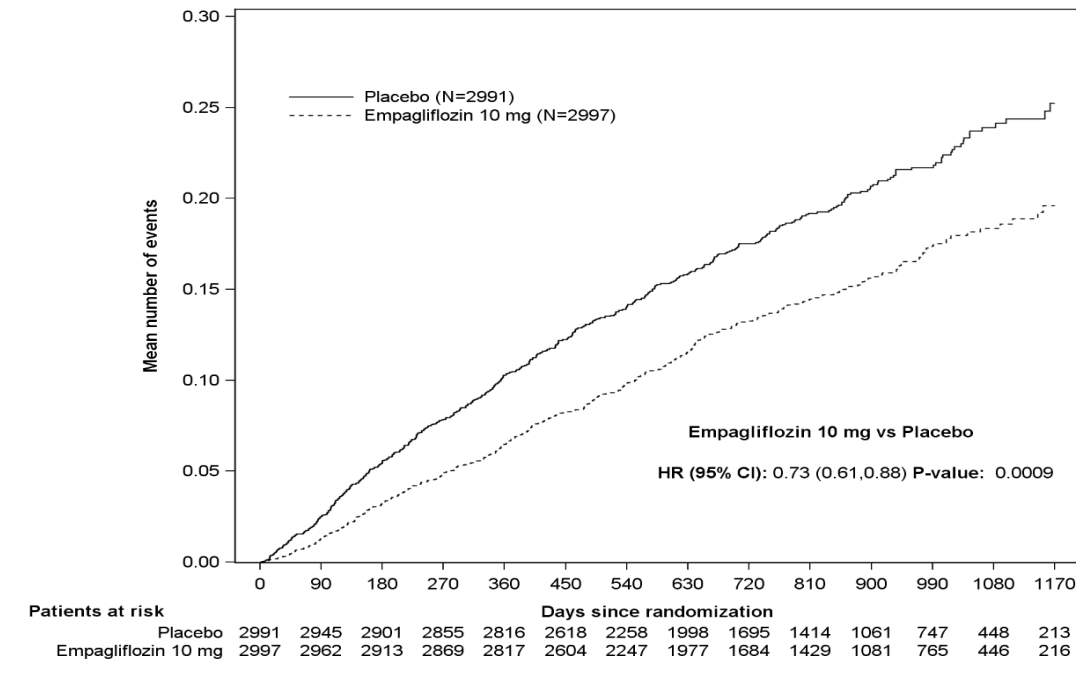
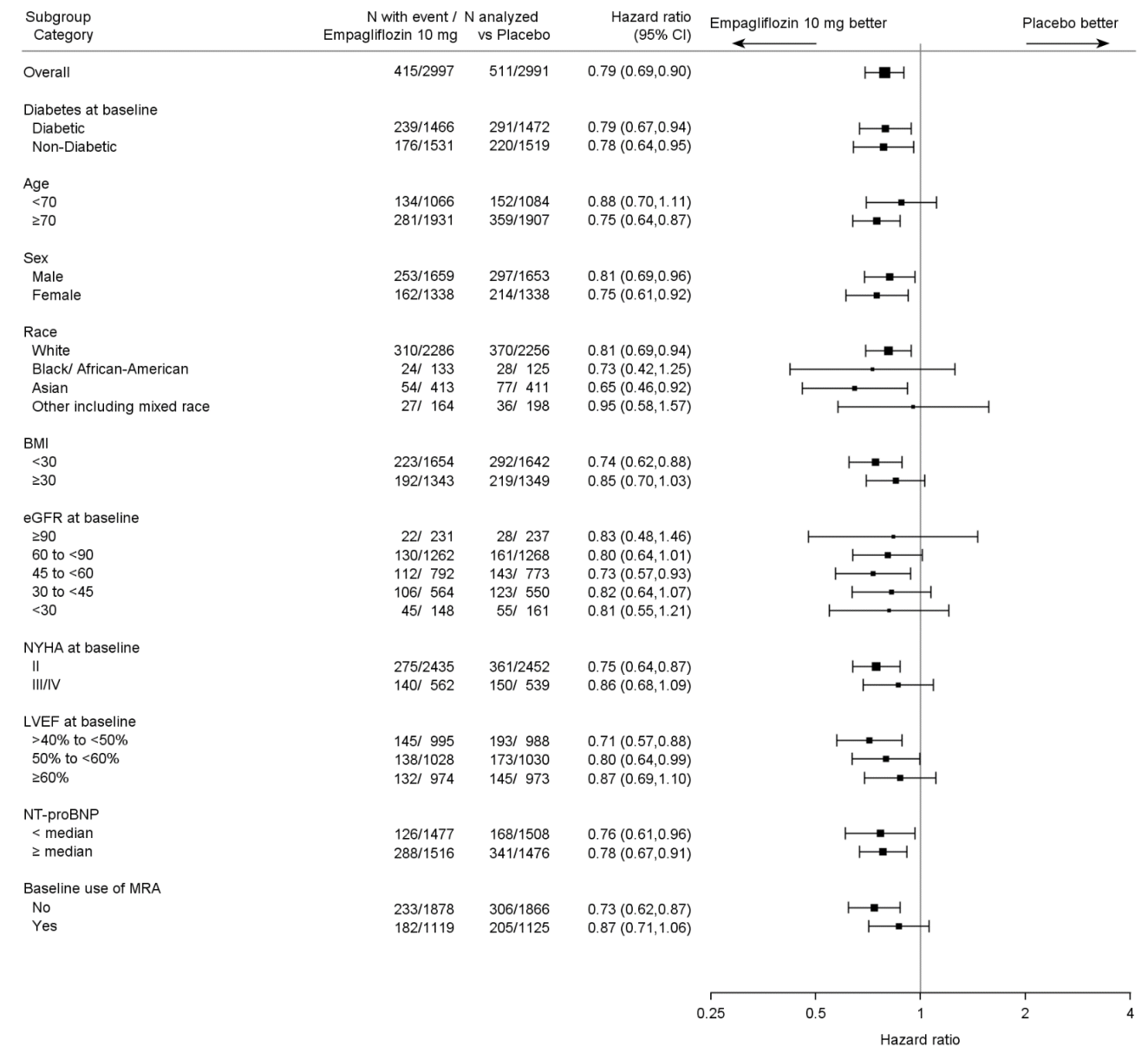


Figure 11 Time to Event of Hospitalization for Heart Failure (First and Recurrent)



The results of the primary composite endpoint were consistent across the pre-specified subgroups (see Figure 12).

Figure 12 Treatment Effects for the Primary Composite Endpoint (Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure) Subgroup Analysis (EMPEROR-Preserved)



עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

בסעיף 1. למה מיועדת התרופה עודכן המידע הבא:

ג'ארדיאנס 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 ומקטע פליטה ירוד

ג'ארדיאנס אינה מיועדת לטיפול בסוכרת מסוג 1 או בחמצת קטוטית של סוכרת (diabetic ketoacidosis).
ג'ארדיאנס לא מומלצת לשימוש לשיפור השליטה ברמת הסוכר במבוגרים עם סוכרת מסוג 2 עם נְעֵרְכִי הערכת קצב סינון פקעית הכליה (eGFR) הקטנים מ- 30ml/mim/1.73m².

בסעיף 2. לפני השימוש בתרופה עודכן המידע הבא:

[...]

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, מכיוון שג'ארדיאנס יכולה להשפיע על הדרך בה חלק מהתרופות פועלות וכן תרופות מסוימות יכולות להשפיע על הדרך שבה ג'ארדיאנס עובדת.
במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח אחת מן התרופות הבאות:

[...]

- ליתיום. שימוש משולב עם ג'ארדיאנס עלול להוריד את ריכוז הליתיום בדם. על כן, לאחר התחלת טיפול בג'ארדיאנס ובשינויי מינון, יש לנטר את רמות הליתיום בדם בצורה תדירה יותר.

[...]

בסעיף 4. תופעות לוואי עודכן המידע הבא:
מידע חשוב בנוגע לג'ארדיאנס:

ג'ארדיאנס יכולה לגרום לתופעות לוואי חמורות.

[...]

יש לפנות בהקדם האפשרי לרופא אם הינך מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות:

[...]

- **זיהום פטרייתי בפין (זיהום בעטרת הפין בלבד או בעטרת הפין והעורלה בקרב גברים לא נימולים) .** נפיחות בפין בקרב מטופלים לא-נימולים עלולה להתפתח, דבר המקשה על מתיחת העור אחורה מסביב לקצה הפין. סימנים נוספים לזיהום פטרייתי בפין כוללים: אדמומיות, גירוד או נפיחות בפין, פריחה על הפין, הפרשה מהפין בעלת ריח רע, כאבים בעור מסביב לפין.

[...]

תופעות לוואי שדווחו לאחר השיווק ולא ניתן להגדיר את שכיחותן:

[...]

עצירות

*לרשימת תופעות הלוואי המלאה יש לפנות לעלון לצרכן