

ספטמבר 2019

רופא/ה יקר/ה,
רוקח/ת יקר/ה,

הנדון: עדכון עלון של התכשיר Trajenta Duo

Trajenta duo	2.5mg/500mg film-coated tablets (linagliptin/metformin)
Trajenta duo	2.5mg/850mg film-coated tablets (linagliptin /metformin)
Trajenta duo	2.5mg/1000mg film-coated tablets (linagliptin /metformin)

חברת בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון בעלון לצרכן ולרופא של התכשיר בנדון.
ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

TRAJENTA DUO is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemc control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both linagliptin and metformin is appropriate.

TRAJENTA-DUO should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.

TRAJENTA-DUO 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 TRAJENTA-DUO.

השינויים המשמעותיים ביותר בעלון סומנו מטה.

העלון המעודכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות.

כמו כן, ניתן לקבלו על-ידי פנייה לבעל הרישום:

בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ, רח' מדינת היהודים 89 הרצליה פיתוח, ובטלפון 09-9730500.

ב ב ר כ ה,

מירי חזן
רוקחת ממונה
בורינגר אינגלהיים ישראל

8 Warnings and precautions

[...]

8.3 Heart Failure

An association between DPP-4 inhibitor treatment and heart failure has been observed in cardiovascular outcomes trials for two other members of the DPP-4 inhibitor class. These trials evaluated patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease.

Consider the risks and benefits of TRAJENTA DUO prior to initiating treatment in patients at risk for heart failure, such as those with a prior history of heart failure and a history of renal impairment, and observe these patients for signs and symptoms of heart failure during therapy. Advise patients of the characteristic symptoms of heart failure and to immediately report such symptoms. If heart failure develops, evaluate and manage according to current standards of care and consider discontinuation of TRAJENTA DUO.

[...]

8.7 Severe and Disabling Arthralgia

There have been postmarketing reports of severe and disabling arthralgia in patients taking 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.

8.8 Bullous Pemphigoid

Postmarketing cases of bullous pemphigoid requiring hospitalization have been reported with DPP-4 inhibitor use. In reported cases, patients typically recovered with topical or systemic immunosuppressive treatment and discontinuation of the DPP-4 inhibitor. Tell patients to report development of blisters or erosions while receiving TRAJENTA DUO. If bullous pemphigoid is suspected, TRAJENTA DUO should be discontinued and referral to a dermatologist should be considered for diagnosis and appropriate treatment.

[...]

9 ADVERSE REACTIONS

Laboratory Tests

Linagliptin

Increase in Uric Acid: Changes in laboratory values that occurred more frequently in the linagliptin group and $\geq 1\%$ more than in the placebo group were increases in uric acid (1.3% in the placebo group, 2.7% in the linagliptin group).

Increase in Lipase: In a placebo-controlled clinical trial with linagliptin in type 2 diabetes mellitus patients with micro- or macroalbuminuria, a mean increase of 30% in lipase concentrations from baseline to 24 weeks was observed in the linagliptin arm compared to a mean decrease of 2% in the placebo arm. Lipase levels above 3 times upper limit of normal were seen in 8.2% compared to 1.7% patients in the linagliptin and placebo arms, respectively.

[...]

9.2 Postmarketing Experience

Linagliptin

- Acute pancreatitis, including fatal pancreatitis [see *Indications and Usage (4.2) and Warnings and Precautions (8.2)*]
- Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions [see *Warnings and Precautions (8.5)*]
- Severe and disabling arthralgia [see *Warnings and Precautions (8.7)*]
- Rash
- Bullous pemphigoid [see *Warnings and Precautions (8.8)*]
- Mouth ulceration, stomatitis
- Rhabdomyolysis

Metformin

- Cholestatic, hepatocellular, and mixed hepatocellular liver injury

11 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

11.3 Females and Males of Reproductive Potential

Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as therapy with metformin may result in ovulation in some anovulatory women.

עדכונים בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- הינך סובל מתפקוד כלייתי ירוד באופן חמור (הרופא שלך יגדיר מהי רמת הפגיעה בתפקוד הכלייתי שלך) הינך סובל מבעיות חמורות בכליות.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:
[...]

3. **אי ספיקת לב:** לפני הטיפול בטרג'נטה דואו, ספר לרופא אם הנך סובל או סבלת בעבר מאי ספיקת לב או מבעיות בכליות. היוועץ ברופא מיד במידה והנך חווה אחד מהתסמינים הבאים:

- קוצר נשימה מתגבר או קשיי נשימה, בייחוד בשכיבה;
- התנפחות או אצירת נוזלים, בייחוד בכפות הרגליים, הקרסוליים או הרגליים;
- עלייה מהירה ובלתי רגילה במשקל
- עייפות בלתי רגילה.

כל אלה עלולים להיות תסמינים של אי ספיקת לב. אי ספיקת לב הינו מצב שבו הלב שלך אינו מזרים דם בכמות מספקת.

לפני הטיפול בטרג'נטה דואו, ספר לרופא אם:

...
• הנך סובל מבעיות **חמורות** בכליה

...
• הינך הולך לקבל זריקת חומר צבע או ניגוד לצורך צילום רנטגן. יתכן שיהיה צורך להפסיק את נטילת טרג'נטה דואו לזמן קצר. הוועץ ברופא המטפל שלך לגבי מועד הפסקת נטילת טרג'נטה דואו ומועד התחלת נטילתה בשנית.

...
• הינך אישה בגיל טרום המעבר, בעלת מחזור בלתי סדיר או שאינה חווה מחזור כלל. במידה ואינך מתכננת הריון, הוועצי ברופא המטפל שלך לגבי בחירת אמצעי מניעה, כיוון שטרג'נטה דואו עלולה להגביר את הסיכוי להרות. דווחי לרופא שלך מיד במידה והרית במהלך הטיפול בטרג'נטה דואו.

• הינך מניקה או מתכננת להניק. לא ידוע אם טרג'נטה דואו עוברת בחלב אם. אם הינך נוטלת טרג'נטה דואו הוועצי ברופא המטפל שלך לגבי הדרך הטובה ביותר להאכיל את תינוקך.

אם הנך לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח

• **רנולזין, ואנדטיב, דולוטגרוויר וסימטידין:** השילוב עלול להעלות את רמות מטפורמין (אחד ממרכיבי טרג'נטה דואו) בדם ולהעלות סיכון לחמצת לקטית.
טופיראמאט (תרופה לטיפול בהתקפים אפילפטיים), זוניסאמיד, אצטזולמיד או דיכלורפנמיד: השילוב עלול להעלות את הסיכון לחמצת לקטית

3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

במידה ויש לך ירידה בתפקודי כליות, ייתכן והרופא ירשום לך מינון נמוך יותר.

4. תופעות לוואי

כאבי מפרקים:

מטופלים מסוימים אשר נטלו תרופות מקבוצת מעכבי DPP4, אחד המרכיבים בטרג'נטה דואו, עלולים לפתח כאבי מפרקים שעלולים להיות חמורים ומגבילים (ארטרלגיה). פנה לרופא במידה והנך סובל כאבי פרקים חמורים.

תגובות עוריות:

מטופלים מסוימים אשר נטלו תרופות מקבוצת מעכבי DPP4, אחד המרכיבים בטרג'נטה דואו, עלולים לפתח תגובה עורית הנקראת bullous pemphigoid, אשר עלולה לדרוש טיפול בבית חולים. פנה לרופא מיד במידה ומתפתחות שלפוחיות או פצעים בחלק החיצוני של העור (ארוזיות). ייתכן והרופא המטפל ימליץ על הפסקת טיפול בטרג'נטה דואו.

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100): אף סתום או נזלת, כאבי גרון ושלשול.
[...]

תופעות לוואי שנצפו כתוצאה משימוש באחד המרכיבים של טרג'נטה דואו (לינגליפטיין/מטפורמין): שיעול, **עצירות**, עלייה בחומצה האורית, עלייה באנזימים המפרקים שומן (ליפאז) וירידה ברמות ויטמין B12.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1000): ירידה בתיאבון, רגישות יתר, בחילה, הקאה, **נזק כבד**, פריחה. **תופעות לוואי נדירות (המופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10000):** **תגובות עוריות** בצורת שלפוחיות ו/או פצעים (Bullous pemphigoid), **כיבים בפה**.

תופעות לוואי נוספות, ששכיחותן טרם נקבעה: גרד, דלקת לבלב, **כאבי שרירים**, נפיחות, חולשה, כאבי עיכול, **אי נוחות בטנית וכאבי ראש**.

בדיווחים ספונטניים לאחר שיווק התרופה היו דיווחים על תופעות לוואי כתוצאה משימוש באחד המרכיבים של טרג'נטה דואו (לינגליפטין/מטפורמין):פריחה.

- דלקת לבלב חריפה שאף הובילה למוות.
- רגישות יתר
- כאבי מפרקים חמורים ומגבילים
- כיבים בפה, דלקת בפה
- תגובות עוריות בצורת שלפוחיות ו/או פצעים (Bullous pemphigoid)
- נזק כבדי
- תמס שריר (rhabdomyolysis)