



אפריל 2021

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה

JANUET® XR 50 mg/500 mg, 50 mg/1000 mg, 100 mg/1000 mg Tablets הנדון: **ג'נואט XR 50 מ"ג/500 מ"ג, 50 מ"ג/1000 מ"ג, 100 מ"ג/1000 מ"ג טבליות**

Dosage Form: Extended release Tablets

Composition: Each tablet contains Sitagliptin (as phosphate salt) and Metformin Hydrochloride (extended release)

חברת מרק שארפ ודוהם ישראל (MSD) מבקשת ליידע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של ג'נואט XR.

להלן לשון ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Januet XR is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemetic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin extended-release is appropriate.

למידע מלא ולהוראות מתן מפורטות, יש לעיין בעלון לרופא המאושר על ידי משרד הבריאות.

עדכונים מהותיים בעלון לרופא:

טקסט מהותי שהתווסף מודגש בקו תחתון טקסט שנמחק מופיע עם קו חוצה.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

...

~~5.6 Change in Clinical Status of Patients with Previously Controlled Type 2 Diabetes~~

~~A patient with type 2 diabetes previously well controlled on JANUET XR who develops laboratory abnormalities or clinical illness (especially vague and poorly defined illness) should be evaluated promptly for evidence of ketoacidosis or lactic acidosis. Evaluation should include serum electrolytes and ketones, blood glucose and, if indicated, blood pH, lactate, pyruvate, and metformin levels. If acidosis of either form occurs, JANUET XR must be stopped immediately and other appropriate corrective measures initiated.~~

~~5.7 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin or Insulin Secretagogues~~

~~JANUET XR may increase the risk of hypoglycemia when combined with insulin and/or an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) [see Adverse Reactions (6)]. A lower dose of insulin or insulin secretagogue may be required to minimize the risk of hypoglycemia when used in combination with JANUET XR [see Drug Interactions (7)].~~

~~Sitagliptin~~

~~When sitagliptin was used in combination with a sulfonylurea or with insulin, medications known to cause hypoglycemia, the incidence of hypoglycemia was increased over that of placebo used in combination with a sulfonylurea or with insulin [see Adverse Reactions (6)]. Therefore, patients also receiving an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin may require a lower dose of the insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia [see Drug Interactions (7.4)].~~

~~Metformin HCl~~

~~Hypoglycemia does not occur in patients receiving metformin alone under usual circumstances of use, but could occur when caloric intake is deficient, when strenuous exercise is not compensated by caloric supplementation, or during concomitant use with other glucose lowering agents (such as sulfonylureas and insulin) or ethanol. Elderly, debilitated, or malnourished patients, and those with adrenal or pituitary~~



insufficiency or alcohol intoxication are particularly susceptible to hypoglycemic effects. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly, and in people who are taking β -adrenergic blocking drugs.

5.8— Loss of Control of Blood Glucose

When a patient stabilized on any diabetic regimen is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a temporary loss of glycemic control may occur. At such times, it may be necessary to withhold JANUET XR and temporarily administer insulin. JANUET XR may be reinstated after the acute episode is resolved.

...

5.10 Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

5.8 Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with JANUET XR.

...

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are also discussed elsewhere in the labeling:

- Lactic Acidosis [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Pancreatitis [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Heart Failure [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Acute Renal Failure [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Vitamin B12 Deficiency [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin or Insulin Secretagogues [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Severe and Disabling Arthralgia [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Bullous Pemphigoid [see Warnings and Precautions (5.9)]

7 DRUG INTERACTIONS

7.1— Carbonic Anhydrase Inhibitors

Topiramate or other carbonic anhydrase inhibitors (e.g., zonisamide, acetazolamide or dichlorphenamide) frequently cause a decrease in serum bicarbonate and induce non-anion gap, hyperchloremic metabolic acidosis. Concomitant use of these drugs with JANUET XR may increase the risk of lactic acidosis. Consider more frequent monitoring of these patients.

7.2— Drugs that Reduce Metformin Clearance

Concomitant use of drugs that interfere with common renal tubular transport systems involved in the renal elimination of metformin (e.g., organic cationic transporter-2 [OCT2] / multidrug and toxin extrusion [MATE] inhibitors such as ranolazine, vandetanib, dolutegravir, and cimetidine) could increase systemic exposure to metformin and may increase the risk for lactic acidosis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Consider the benefits and risks of concomitant use.

7.3 Alcohol

Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism. Warn patients against excessive alcohol intake while receiving JANUET XR.

7.4 Insulin Secretagogues or Insulin

— Coadministration of JANUET XR with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin may require lower doses of the insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia. [See *Warnings and Precautions* (5.7).]

7.5 Use of Metformin with Other Drugs

Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of glycemic control. These drugs include the thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs, and isoniazid. When such drugs are administered to a patient receiving JANUET XR the patient should be closely observed to maintain adequate glycemic control.

7.6 Digoxin

There was a slight increase in the area under the curve (AUC, 11%) and mean peak drug concentration (C_{max}, 18%) of digoxin with the coadministration of 100 mg sitagliptin for 10 days. Patients receiving digoxin should be monitored appropriately. No dosage adjustment of digoxin or JANUET XR is recommended.

Table 4 presents clinically significant drug interactions with JANUET XR:

Table 4: Clinically Significant Drug Interactions with JANUET XR

Carbonic Anhydrase Inhibitors	
<u>Clinical Impact:</u>	Carbonic anhydrase inhibitors frequently cause a decrease in serum bicarbonate and induce non-anion gap, hyperchloremic metabolic acidosis. Concomitant use of these drugs with JANUET XR may increase the risk for lactic acidosis.
<u>Intervention:</u>	Consider more frequent monitoring of these patients.
<u>Examples:</u>	Topiramate, zonisamide, acetazolamide or dichlorphenamide.
Drugs that Reduce Metformin Clearance	
<u>Clinical Impact:</u>	Concomitant use of drugs that interfere with common renal tubular transport systems involved in the renal elimination of metformin (e.g., organic cationic transporter-2 [OCT ₂] / multidrug and toxin extrusion [MATE] inhibitors) could increase systemic exposure to metformin and may increase the risk for lactic acidosis [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<u>Intervention:</u>	Consider the benefits and risks of concomitant use with JANUET XR.
<u>Examples:</u>	Ranolazine, vandetanib, dolutegravir, and cimetidine.
Alcohol	
<u>Clinical Impact:</u>	Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism.
<u>Intervention:</u>	Warn patients against alcohol intake while receiving JANUET XR.
Insulin Secretagogues or Insulin	
<u>Clinical Impact:</u>	Coadministration of JANUET XR with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin may increase the risk of hypoglycemia.
<u>Intervention:</u>	Patients receiving an insulin secretagogue or insulin may require lower doses of the insulin secretagogue or insulin.
Drugs Affecting Glycemic Control	
<u>Clinical Impact:</u>	Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of glycemic control.
<u>Intervention:</u>	When such drugs are administered to a patient receiving JANUET XR, observe the patient closely for loss of blood glucose control. When such drugs are withdrawn from a patient receiving JANUET XR, observe the patient closely for hypoglycemia.
<u>Examples:</u>	Thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blockers, and isoniazid.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

~~Safety and effectiveness of JANUET XR in pediatric patients under 18 years of age have not been established. JANUET XR is not indicated for children and adolescents under 18 years old.~~

...

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן:

טקסט מהותי שהתווסף מודגש בקו תחתון טקסט שנמחק מופיע עם קו חוצה.

...

2.2 אזהרות מיוחדות בנוגע לשימוש בג'נואט XR

לפני תחילת הטיפול נטיילת בג'נואט XR, ספר לרופא שלך על כל הבעיות הרפואיות שלך, כולל אם:

- יש לך בעיות-חמורות בכליה
- יש לך בעיות בכבד
- יש לך בעיות בלב, כולל אי-ספיקת לב

...

- יש לך בעיות רפואיות אחרות כלשהן רמות נמוכות של ויטמין B₁₂ בדם

...

- הינך אישה שלא עברה את גיל המעבר (טרומ גיל המעבר) שאין לה וסת סדירה או כלל (ראי סעיף 2.6 "היריון, הנקה ופוריות")

2.3 בדיקות ומעקב

בדוק את הסוכר שלך בדם כפי שהורה לך הרופא.
הרופא שלך ינטר את הסוכרת שלך על ידי בדיקות דם סדירות, הכוללות בדיקת רמות הסוכר שלך בדם וההמוגלובין A1C שלך.
הרופא שלך עלול לעשות לך בדיקות דם כדי לבדוק את רמות ויטמין B₁₂.

...

2.6 היריון, הנקה ופוריות

...

- אם הינך אישה שלא עברה את גיל המעבר (טרומ גיל המעבר) שאין לה וסת סדירה או כלל: ג'נואט XR יכולה לגרום אצל אישה לשחרור ביצית מהשחלה (ביוץ). זה יכול להגדיל את הסיכוי שלך להיכנס להיריון. ספרי לרופא שלך מיד אם הינך נכנסת להיריון בעת נטילת ג'נואט XR.

2.7 מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

ג'נואט XR מכילה נתרן. תרופה זו מכילה פחות מ 1 מילימול נתרן (23 מ"ג) לכל טבליה, כלומר למעשה 'נטולת נתרן'.

4. תופעות לוואי אפשריות

...

תופעות לוואי חמורות יכולות לקרות באנשים הנוטלים ג'נואט XR עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, כולל:

4.1 חמצת לקטית. מטפורמין, אחת התרופות בג'נואט XR, עלולה לגרום למצב נדיר (יכולה להופיע בעד 1 מתוך 10000 משתמשים) אך חמור הנקרא חמצת לקטית - lactic acidosis (הצטברות של חומצה לקטית בדם), אשר עלולה לגרום למוות. חמצת לקטית הינה מצב חירום רפואי המחייב טיפול בבית חולים.

הפסק ליטול את ג'נואט XR ודבר עם הרופא שלך מיד, אם יש לך כל אחד מהתסמינים הבאים, אשר עלולים להיות סימנים של חמצת לקטית - lactic acidosis:

...

מרבית האנשים שהיתה להם חמצת לקטית עם מטפורמין סובלים מדברים אחרים, אשר בשילוב עם מטפורמין, הובילו לחמצת לקטית. ספר לרופא שלך אם יש לך כל אחד מהבאים, מכיון שיש לך סיכוי גבוה יותר לפתח חמצת לקטית (lactic acidosis) עם ג'נואט XR אם אתה:

...

...
4.5 ויטמין B₁₂ נמור (מחסור בויטמין B₁₂). שימוש במטפורמין לפרקי זמן ארוכים עלול לגרום לירידה בכמות ויטמין B₁₂ בדם, במיוחד אם היו לך בעבר רמות נמוכות של ויטמין B₁₂.

...
4.7 תגובות אלרגיות חמורות. (שכיחות אינה ידועה) יכולות לקרות עם ג'נואט XR או סיטגליפטין, אחת התרופות הנכללות בג'נואט XR. תסמינים של תופעה אלרגית חמורה לג'נואט XR עלולים לכלול: פריחה, כתמים בולטים אדומים על העור שלך (סרפדת), או נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון והגרון אשר עלולה לגרום לקושי בנשימה או בבליעה. **אם יש לך תסמינים כלשהם של תגובה אלרגית חמורה, הפסק ליטול ג'נואט XR וצור קשר עם הרופא שלך מיד או גש לקבל עזרה רפואית דחופה.** ייתכן והרופא שלך ירשום לך תרופה לתגובה האלרגית שלך וירשום תרופה אחרת לסוכרת שלך.

...
בעלונים לרופא ולצרכן היו עדכונים נוספים שאינם מהותיים ואינם נכללים בהודעה זו.
העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום, חברת MSD, בטלפון 09-9533333.
JANUET® XR 100mg/1000mg; 50mg/1000mg; 50mg/500mg מופצות ע"י חברת נובולוג בע"מ.

בברכה,
מיכל סרפר,
רוקחת ממונה
MSD ישראל

References:

Israeli approved PC revised on 4/2021

Israeli approved PPI revised on 4/2021