

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא ולצרכן**  
 (מעודכן 05.2013)

תאריך: ינואר 2017

שם תכשיר באנגלית: **Jardiance 10mg, 25 mg**  
 מספרי רישום: **154-22-34202-00, 154-23-34203-00**  
 שם בעל הרישום: **Boehringer Ingelheim ישראל**

ההחמרות מסומנות על רקע צהוב.

**עלון לרופא**

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p><b>5.2 Ketoacidosis</b></p> <p>Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in postmarketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, including JARDIANCE. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking JARDIANCE. JARDIANCE is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus [see Indications and Usage (1)].</p> <p>Patients treated with JARDIANCE who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis should be assessed for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels, as ketoacidosis associated with JARDIANCE may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. If ketoacidosis is suspected, JARDIANCE should be discontinued, patient should be evaluated, and prompt treatment should be instituted. Treatment of ketoacidosis may require insulin, fluid and carbohydrate replacement.</p> <p>In many of the postmarketing reports, and particularly in patients with type 1 diabetes, the presence of ketoacidosis was not immediately recognized and institution of treatment was delayed because presenting blood glucose levels were below those typically expected for diabetic ketoacidosis (often less than 250 mg/dL). Signs and symptoms at presentation were consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and included nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. In some but not all cases, factors predisposing to ketoacidosis such as insulin dose reduction, acute febrile illness, reduced caloric intake due to illness or surgery, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse were identified.</p> <p>Before initiating JARDIANCE, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse. In patients treated with JARDIANCE consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing JARDIANCE in clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or surgery).</p> <p><b>5.2-3 Impairment in Renal Function Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function</b></p> <p>JARDIANCE causes intravascular volume contraction [see Warnings and Precautions (5.1)] and can cause renal impairment [see Adverse Reactions (6.1)]. There have been postmarketing reports of acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients receiving SGLT2 inhibitors, including JARDIANCE; some reports involved patients younger than 65 years of age.</p> <p>Before initiating JARDIANCE, consider factors that may predispose patients to acute kidney injury including hypovolemia, chronic renal insufficiency, congestive heart failure and concomitant medications (diuretics, ACE inhibitors, ARBs, NSAIDs). Consider temporarily discontinuing JARDIANCE in any setting of reduced oral intake (such as acute illness or fasting) or fluid losses (such as gastrointestinal illness or</p>	---	5. Warnings and precautions

excessive heat exposure); monitor patients for signs and symptoms of acute kidney injury. If acute kidney injury occurs, discontinue JARDIANCE promptly and institute treatment.

JARDIANCE increases serum creatinine and decreases eGFR. Patients with hypovolemia may be more susceptible to these changes. Renal function abnormalities can occur after initiating JARDIANCE [see Adverse Reactions (6.1)]. The risk Renal function should be evaluated prior to initiation of impaired renal function with JARDIANCE is increased in elderly patients and patients with moderate renal impairment. monitored periodically thereafter.

....

#### 5.4 Urosepsis and Pyelonephritis

There have been postmarketing reports of serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving SGLT2 inhibitors, including JARDIANCE. Treatment with 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 (6)].

<p><b>6.2 Postmarketing Experience</b></p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketoacidosis [see Warnings and Precautions (5.2)]</li> <li>• Urosepsis and pyelonephritis [see Warnings and Precautions (5.4)]</li> </ul>		<p><b>6.2 Postmarketing experience (NEW)</b></p>
<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u> Based on animal data showing adverse renal effects, JARDIANCE is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.</p> <p>...</p> <p><u>Data</u> <u>Animal Data</u> Empagliflozin dosed directly to juvenile rats from postnatal day (PND) 21 until PND 90 at doses of 1, 10, 30 and 100 mg/kg/day caused increased kidney weights and renal tubular and pelvic dilatation at 100 mg/kg/day, which approximates 13-times the maximum clinical dose of 25 mg, based on AUC.</p> <p>...</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u> ... Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise women that use of JARDIANCE is not recommended while breastfeeding.</p> <p><u>Data</u> ...Juvenile rats directly exposed to empagliflozin showed a risk to the developing kidney (renal pelvic and tubular dilatations) during maturation.</p>	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><b>Pregnancy Category C</b></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of JARDIANCE in pregnant women. JARDIANCE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Based on results from animal studies, empagliflozin may affect renal development and maturation. In studies conducted in rats, empagliflozin crosses the placenta and reaches fetal tissues. During pregnancy, consider appropriate alternative therapies, especially during the second and third trimesters.</p> <p><b>8.3 Nursing Mothers</b></p> <p>It is not known if JARDIANCE is excreted in human milk. Empagliflozin is secreted in the milk of lactating rats reaching levels up to 5 times higher than that in maternal plasma. Since human kidney maturation occurs in utero and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from JARDIANCE, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue JARDIANCE, taking into account the importance of the drug to the mother</p>	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p>
<p>....</p> <p>Renal tubule adenomas and carcinomas were observed in male mice at 1000 mg/kg/day, which is approximately 45 times the exposure of the maximum clinical dose of 25 mg.</p> <p>These tumors may be associated with a metabolic pathway predominantly present in the male mouse kidney.</p>	<p>...</p>	<p><b>13 NONCLINICAL TOXICOLOGY</b></p> <p><b>13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility</b></p> <p><u>Carcinogenesis</u></p>

## עלון לצרכן

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<ul style="list-style-type: none"> <li>• הנך סובל מבעיית כליות.</li> <li>• הנך סובל מבעיות בכבד.</li> <li>• אא-סבלת בעבר מזיהומים בדרכי השתן או מבעיות במתן שתן.</li> <li>• <b>הנך עומד לעבור ניתוח.</b></li> <li>• <b>הנך מקיא, משלשל או יש לך חום או אם אינך מסוגל לאכול או לשתות בעקבות מחלה, ניתוח או שינוי בתזונה שלך.</b> מצבים אלה יכולים לגרום להתייבשות. הרופא שלך יכול לבקש ממך להפסיק ליטול ג'ארדיאנס עד להחלמה על מנת למנוע התייבשות. <b>לנזק כלליותהתייבשות עלולה לגרום</b></li> <li>• <b>הנך סובל או סבלת בעבר מבעיות בבלב, כולל דלקת הבלב או ניתוח בבלב.</b></li> <li>• <b>נוהג לשתות אלכוהול לעיתים תכופות, או לשתות הרבה אלכוהול בזמן קצר.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• הנך סובל מבעיית כליות.</li> <li>• הנך סובל מבעיות בכבד.</li> <li>• אם סבלת בעבר מזיהומים בדרכי השתן או מבעיות במתן שתן.</li> <li>• הנך מקיא, משלשל או יש לך חום או אם אינך מסוגל לאכול או לשתות. מצבים אלה יכולים לגרום להתייבשות. הרופא שלך יכול לבקש ממך להפסיק ליטול ג'ארדיאנס עד להחלמה על מנת למנוע התייבשות.</li> </ul>	<p><b>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</b></p> <p><b>לפני הטיפול בג'ארדיאנס, ספר לרופא אם:</b></p>
<p>יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי במידה והנך חווה את אחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>חמצת קטוטית (Ketoacidosis - רמות מוגברות של קטונים בדם או בשתן):</b> חמצת קטוטית הופיעה באנשים עם סוכרת מסוג 1 או סוכרת מסוג 2 במהלך הטיפול בג'ארדיאנס. חמצת קטוטית יכולה להיות מצב מסכן חיים וייתכן ותצריך טיפול בבית חולים. <b>חמצת קטוטית עלולה להופיע בזמן הטיפול בג'ארדיאנס גם אם רמות הסוכר בדם נמוכות מ- 250 מ"ג/ד"ל. הפסק ליטול ג'ארדיאנס ופנה מיד לרופא שלך במידה ואתה חווה את אחד התסמינים הבאים:</b> בחילות, הקאות, כאבי בטן, עייפות וקושי בנשימה. במידה ואתה חווה אחד מהתסמינים הנ"ל במהלך הטיפול בג'ארדיאנס, בדוק את רמת הקטונים בשתן במידה ומתאפשר, גם אם רמות הסוכר שלך בדם נמוכות מ 250 מ"ג/ד"ל.</li> <li>• <b>זיהומים חמורים בדרכי השתן:</b> זיהומים חמורים בדרכי השתן אשר עלולים להביא לאשפוז, קרו לאנשים שהשתמשו בג'ארדיאנס. דווח לרופא שלך במידה ויש לך סימנים או תסמינים של זיהום בדרכי השתן כגון צריבה במתן שתן, תכיפות ודחיפות במתן שתן, כאב באגן הירכיים, או דם בשתן. לפעמים אנשים עלולים לסבול גם מחום, כאב גב, בחילות או הקאות.</li> <li>• בעיות בכליות, <b>בייחוד אם הנך בן 75 ומעלה או סובל מבעיה קיימת בכליות.</b> כשל כלייתי פתאומי קרה במטופלים שהשתמשו בג'ארדיאנס. פנה לרופא מיד אם הנך ממעיט במזון או בשתיה בעקבות מחלה או אם אינך מסוגל לאכול או במידה והנך מתחיל לאבד נוזלים בעקבות הקאות, שלשולים או שהייה ממושכת בשמש.</li> </ul>	<p>....</p> <p><b>4. תופעות לוואי מידע חשוב בנוגע לג'ארדיאנס</b></p>	