

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 3102.50)

תאריך 28.08.2014

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום **Trajenta Tablets 5 mg Reg. No. 149 96 33738 00**

שם בעל הרישום **בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ, מדינת היהודים 89, ת.ד. 4124,**

הרצליה פיתוח 4676672

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

החמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
הקדמה	<p>הרופא יכול להמליץ על טיפול בטרג'נטה בטיפול בודד לשליטה על רמות הסוכר בדם, או בשילוב עם תכשירים נוספים. במידה ואתה לוקח את טרג'נטה עם תרופות נוספות כגון סולפונילאוריאה, הסיכון לרמות סוכר נמוכות בדם (היפוגלקמיה) עולה. יתכן ויהיה צורך להתאים את המינון של סולפונילאוריאה או אינסולין. ראה סעיף 2 – "אם אתה לוקח תרופות נוספות" וסעיף 4 – "תופעות לוואי".</p> <p>להגבלות בשימוש ראה סעיף 1 – "למה מיועדת התרופה" וסעיף 2 – "לפני השימוש בתרופה".</p>	<p>הרופא יכול להמליץ על טיפול בטרג'נטה לאיזון רמות הסוכר בדם כטיפול בודד או בשילוב עם תכשירים נוספים. במידה ואתה לוקח את טרג'נטה עם תרופות נוספות כגון סולפונילאוריאה או אינסולין, הסיכון לרמות סוכר נמוכות בדם (היפוגלקמיה) עולה. יתכן ויהיה צורך להתאים את המינון של סולפונילאוריאה או אינסולין. ראה סעיף 2 – "אם אתה לוקח תרופות נוספות" וסעיף 4 – "תופעות לוואי".</p> <p>להגבלות בשימוש ראה סעיף 1 – "למה מיועדת התרופה" וסעיף 2 – "לפני השימוש בתרופה".</p>
למה מיועדת התרופה	<p>טרג'נטה מיועדת למבוגרים חולי סוכרת מסוג-2, כאשר דיאטה ותוכנית אימון גופני אינם מבטיחים שליטה על המחלה. הטרג'נטה מיועדת להורדת רמות הסוכר בדם. טרג'נטה יכולה להינתן כטיפול בודד או בשילוב עם תכשירים נוספים להורדת רמות הסוכר בדם.</p>	<p>טרג'נטה מיועדת, בנוסף לדיאטה ואימון גופני, לאיזון רמות הסוכר בדם במבוגרים עם סוכרת מסוג-2. טרג'נטה יכולה להינתן כטיפול בודד או בשילוב עם תכשירים נוספים להורדת רמות הסוכר בדם.</p> <p>הגבלות שימוש: אין להשתמש בטרג'נטה לטיפול בסוכרת מסוג-1 או לטיפול בחמצת קטוטית סוכרתית (diabetic ketoacidosis), מכיוון שטרג'נטה אינה יעילה למצבים אלו.</p> <p>טרג'נטה לא נבדקה במטופלים אשר סבלו בעבר מדלקת בלבלב. לא ידוע האם מטופלים אשר סבלו בעבר מדלקת הבלבלב הם בסיכון גבוה יותר לפתח דלקת בלבלב במהלך הטיפול בטרג'נטה.</p>
אין להשתמש בתרופה אם	<p>אין להשתמש אם אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכיל התכשיר (לרשימת המרכיבים הבלתי פעילים, ראה סעיף 6). סימני אלרגיה חמורה לטרג'נטה הם פריחה, אודם ובצקות מקומית (בעור), נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון והגרון, אשר עלולות לגרום לקשיים בנשימה או בבליעה</p>	<ul style="list-style-type: none"> הנך רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכיל התכשיר (לרשימת המרכיבים הבלתי פעילים, ראה סעיף 6). סימני אלרגיה חמורה לטרג'נטה הם פריחה, אודם ובצקות מקומית (בעור), נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון והגרון, אשר עלולות לגרום לקשיים בנשימה או בבליעה. הנך סובל מסוכרת מסוג 1 (גופר אינו מייצר אינסולין), או הינך

<p>סובל מחמצת קטוטית של סוכרת (diabetic ketoacidosis) מוגברות של קטונים בדם ו/או בשתן). טרג'נטה אינה מתאימה לטיפול במצבים אלו</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • דלקת הבלב (ראה פירוט בפרק 4 "תופעות לוואי") יכולה להופיע במטופלים בטרג'נטה, עלולה להיות חמורה ואף מסכנת חיים. בעיות רפואיות מסוימות עלולות להעלות את הסיכון לדלקת הבלב. • היוועץ ברופא לפני הטיפול בטרג'נטה אם אחד המצבים הבאים חל עלייך בהווה או בעבר: <ul style="list-style-type: none"> ○ סובל או סבלת בעבר מדלקת בלבב. ○ סובל או סבלת בעבר מאבנים בכיס המרה. ○ בעל עבר של אלכוהוליזם. ○ סובל מרמות טרגליצרידים גבוהות בדם. • יש להפסיק ליטול טרג'נטה ולהיוועץ ברופא מיד אם מופיע כאב בטן חמור שאינו חולף. יתכן ותרגיש שהכאב עובר מהבטן עד לגב שלך. הכאב יכול להופיע עם או ללא הקאות. יתכן ואילו תסמינים לדלקת בלבב. 		<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</p>
<ul style="list-style-type: none"> • אם אתה לוקח תרופות נוספות להורדת הסוכר בדם: בייחוד תרופות הנקראות "סולפונילאוריאה" (כגון: גלימפיריד - glimepiride) או אינסולין, שילוב עם תרופות אלה עם טרג'נטה מעלה את הסיכון לירידה ברמת הסוכר בדם (היפוגליקמיה). יתכן והרופא ירצה להוריד את מינון הסולפונילאוריאה או האינסולין. ראה בסעיף 4 – "תופעות לוואי". • הינך סובל או סבלת בעבר מדלקת הבלב, אבנים בכיס מרה, אלכוהוליזם, רמות גבוהות של טריגליצרידים בדם או מכל בעיה רפואית אחרת. 	<ul style="list-style-type: none"> • אתה סובל מסוכרת מסוג- 1 או מרמות מוגברות של קטונים בדם ו/או בשתן (חמצת סוכרתית). • אם אתה לוקח תרופות נוספות להורדת הסוכר בדם, בייחוד תרופות הנקראות "סולפונילאוריאה" (כגון: גלימפיריד - glimepiride) : שילוב עם תרופות אלה מעלה את הסיכון לירידה ברמת הסוכר בדם (היפוגליקמיה). יתכן והרופא ירצה להוריד את מינון הסולפונילאוריאה. ראה בסעיף 4 – "תופעות לוואי". 	<p>לפני הטיפול בטרג'נטה ספר לרופא אם</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת): השילוב עלול להוריד את רמות החומר הפעיל בדם, ומכך להפחית את היעילות של טרג'נטה. • תרופות אחרות להורדת הסוכר בדם: בייחוד תרופות סולפונילאוריאה או אינסולין, שילוב עם תרופות אלה עם טרג'נטה מעלה את הסיכון לירידה ברמת הסוכר בדם (היפוגליקמיה). אנא ראה סעיף "לפני הטיפול בטרג'נטה ספר לרופא אם" לעיל וסעיף 4 – "תופעות לוואי". 	<ul style="list-style-type: none"> • ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת): השילוב עלול להוריד את רמות החומר הפעיל בדם, ומכך להפחית את היעילות של טרג'נטה. • סולפונילאוריאה – אנא ראה סעיף "לפני הטיפול בטרג'נטה ספר לרופא אם" לעיל. 	<p>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח</p>

<p>כיצד תשתמש בתרופה</p>		<p>במידה ואתה לוקח את טרג'נטה עם תרופות נוספות כגון סולפונילאוריאה או אינסולין, הסיכון לרמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה) עולה. ייתכן ויהיה צורך להוריד את המינון של סולפונילאוריאה או אינסולין.</p> <p>כאשר הגוף שלך נמצא תחת לחץ, למשל חום, טראומה (למשל תאונת דרכים), זיהום או ניתוח, המינון של התרופה להורדת הסוכר בדם לה אתה זקוק יכול להשתנות. היוועץ ברופא מיד אם אחד מהמצבים הללו חל עלייך ופעל פי הוראות הרופא.</p>
<p>בדיקות ומעקב</p>	<p>בתקופת הטיפול יש לבדוק את רמות הסוכר בדם, בהתאם להוראות הרופא. יש לנטר את רמת הסוכר בדם וההמוגלובין A1C.</p> <p>המשך בתוכנית הדיאטה שלך ובתוכנית הפעילות הגופנית בזמן נטילת טרג'נטה.</p>	<ul style="list-style-type: none"> בתקופת הטיפול יש לבדוק את רמות הסוכר בדם, בהתאם להוראות הרופא. המשך בתוכנית הדיאטה שלך ובתוכנית הפעילות הגופנית בזמן נטילת טרג'נטה. הרופא שלך ינטר את הסוכרת שלך על ידי בדיקות דם שגרתיות, כולל בדיקת רמת הסוכר בדם וההמוגלובין המסוחר (A1C). התייעץ עם הרופא כיצד למנוע, לזהות ולטפל ברמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה), ברמות סוכר גבוהות בדם (היפרגליקמיה) ובסיבוכים של סוכרת.
<p>תופעות לוואי</p>	<p>רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה):</p> <p>אם אתה לוקח טרג'נטה עם תרופות נוספות הגורמות לרמות נמוכות של סוכר בדם, כגון סולפוניל אוריאה או אינסולין, הסיכון לרמות סוכר נמוכות בדם עולה. סימנים ותסמינים של סוכר נמוך בדם יכולים להתבטא בתופעות כגון: כאב ראש, נמנום, חולשה, סחרחורת, בילבול, אי-שקט, רעב, דפיקות לב מהירות, הזעה, הרגשת עצבנות.</p> <p>במידה ומתפתחים סימני תגובה אלרגית חמורה יש להפסיק הטיפול ולפנות לרופא מיד. סימני אלרגיה חמורה לטרג'נטה הם פריחה, סרפדת (אודם ובצקות מקומית בעור), נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון והגרונ, קושי בנשימה או בבליעה.</p> <p>תופעות הלוואי נוספות המופיעות לעיתים קרובות</p> <p>אף סתום או נוזל וכאב גרון, שלשול, שיעול, דלקת בשלפוחית השתן, רמות שומנים גבוהות בדם (ליפידים או טריגליצרידים, עלייה במשקל, כאבי פרקים, כאב גב, כאב ראש.</p> <p>תופעות הלוואי נוספות המופיעות לעיתים רחוקות</p> <p>דלקת הלבלב.</p>	<p>דלקת הלבלב:</p> <p>דלקת הלבלב יכולה להופיע לעיתים רחוקות במטופלים בטרג'נטה, עלולה להיות חמורה ואף מסכנת חיים. (ראה גם סעיף 2 תחת "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה").</p> <p>יש להפסיק לטול טרג'נטה ולהיוועץ ברופא מיד אם מופיע כאב בטן חמור שאינו חולף. הכאב עלול להקרין לגב ויכול להופיע עם או ללא הקאות. ייתכן ואלו תסמינים לדלקת בלבלב.</p> <p>תגובות אלרגיות (רגישות יתר):</p> <p>תגובות אלרגיות חמורות עלולות להתרחש לאחר נטילת המנה הראשונה או עד ל- 3 חודשים לאחר תחילת הטיפול בטרג'נטה. התסמינים יכולים לכלול:</p> <ul style="list-style-type: none"> נפיחות של הפנים, השפתיים, הגרון ואזורים אחרים בעור קושי בנשימה או בבליעה סרפדת (אודם ובצקות מקומית בעור) פריחה, גרד, קילוף בעור <p>במידה ומתפתחים סימני תגובה אלרגית חמורה יש להפסיק הטיפול ולפנות לרופא מיד.</p> <p>רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה):</p> <p>אם אתה לוקח טרג'נטה עם תרופות נוספות הגורמות לרמות נמוכות של</p>

סוכר בדם, כגון סולפונילאוריאה או אינסולין, הסיכון לרמות סוכר נמוכות בדם עולה. סימנים ותסמינים של סוכר נמוך בדם יכולים להתבטא בתופעות כגון: כאב ראש, נמנום, חולשה, סחרחורת, בלבול, אי-שקט, רעב, דפיקות לב מהירות, הזעה, הרגשת עצבנות. אם הינך מבחין באחד או יותר מסימנים אלה, בדוק את רמות הסוכר בדם שלך, טפל בהן במידה והן נמוכות ופנה לרופא.

תופעות הלוואי נוספות המופיעות לעיתים קרובות

אף סתום או נוזל וכאב גרון, שלשול, שיעול, דלקת בשלפוחית השתן, רמות שומנים גבוהות בדם (ליפידים או טריגליצרידים), עלייה במשקל, עצירות, כאבי פרקים, כאב גב, כאב ראש, זיהום בדרכי הנשימה העליונות, כאב בקצוות הגפיים, בבדיקת מעבדה: עליה בחומצת שתן.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה
כאבי שרירים

בדיווחים ספונטניים לאחר שיווק התרופה היו דיווחים על:

- פריחה,
- דלקת לבלב חריפה שאף הובילה למוות.

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 3102.50)

תאריך 28.08.2014

Trajenta Tablets 5 mg Reg. No. 149 96 33738 00 שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום

שם בעל הרישום **בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ**, מדינת היהודים 89, ת.ד. 4124,

הרצליה פיתוח 4676672

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פ ר ק ב ע ל ו ן
<p>1.2 Important Limitations of Use TRAJENTA 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 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 [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p>	<p>1.2 Important Limitations of Use TRAJENTA 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 has not been studied in combination with insulin.</p>	I N D I C A T I O N S A N D U S A G E
<p>2.2 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin When TRAJENTA is used in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or with Insulin, a lower dose of the insulin secretagogue or Insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].</p>	<p>2.2 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) When TRAJENTA is used in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea), a lower dose of the insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycemia [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p>	D O S A G E A N D A D M I N I S T R A T I O N

<p>TRAJENTA is contraindicated in patients with a history of a hypersensitivity reaction to linagliptin, such as anaphylaxis, angioedema, exfoliative skin conditions, urticaria, or bronchial hyperreactivity [see Warnings and Precautions (5.3) and Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>TRAJENTA 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</p>	<p>TRAJENTA is contraindicated in patients with a history of a hypersensitivity reaction to linagliptin, such as urticaria, angioedema, or bronchial hyperreactivity [see Adverse Reactions (6.1)].</p>	<p>C O N T R A I N D I C A T I O N S</p>
<p>5.1 Pancreatitis There have been postmarketing reports of acute pancreatitis, including fatal pancreatitis, in patients taking TRAJENTA. Take careful notice of potential signs and symptoms of pancreatitis. If pancreatitis is suspected, promptly discontinue TRAJENTA and initiate appropriate management. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using TRAJENTA.</p> <p>5.2 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia Insulin secretagogues and Insulin are known to cause hypoglycemia. The use of TRAJENTA in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) was associated with a higher rate of hypoglycemia compared with placebo in a clinical trial [see Adverse Reactions (6.1)]. The use of TRAJENTA in combination with insulin in subjects with severe renal impairment was associated with a higher rate of hypoglycemia [see Adverse Reactions (6.1)]. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or Insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in</p>	<p>5.1 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia Insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. The use of TRAJENTA in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) was associated with a higher rate of hypoglycemia compared with placebo in a clinical trial [see Adverse Reactions (6.1)]. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with TRAJENTA .</p>	<p>W A R N I N G S A N D P R E C A U T I O N S</p>

combination with TRAJENTA.

5.3 Hypersensitivity Reactions

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions in patients treated with TRAJENTA. These reactions include anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions. Onset of these reactions occurred within the first 3 months after initiation of treatment with TRAJENTA, with some reports occurring after the first dose. If a serious hypersensitivity reaction is suspected, discontinue TRAJENTA, assess for other potential causes for the event, and institute alternative treatment for diabetes.

Angioedema has also been reported with other dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Use caution in a patient with a history of angioedema to another DPP-4 inhibitor because it is unknown whether such patients will be predisposed to angioedema with TRAJENTA.

6.1 Clinical Trials Experience

In a pooled dataset of 14 placebo-controlled clinical trials, adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of patients receiving TRAJENTA (n = 3625) and more commonly than in patients given placebo (n = 2176), are shown in Table 1. The overall incidence of adverse events with TRAJENTA were similar to placebo.

Table 1

	Number (%) of Patients	
	TRAJENTA 5mg n = 3625	Placebo n = 2176
Nasopharyngitis	254 (7.0)	132 (6.0)
Diarrhea	119 (3.3)	65 (3.0)
Cough	76 (2.1)	30 (1.4)

6.1 Clinical Trials Experience

Adverse reactions reported in $\geq 2\%$ of patients treated with TRAJENTA 5 mg daily as monotherapy or in combination with pioglitazone, sulfonylurea, or metformin and at least 2-fold more commonly than in patients treated with placebo are shown in Table 1.

Table 1

	Monotherapy* n (%)		Combination with Metformin# n (%)		Combination with SU n (%)	
	TRAJENTA n = 765	Placebo n = 458	TRAJENTA n = 590	Placebo n = 248	TRAJENTA n = 161	Placebo n = 84
Nasopharyngitis	--	--	--	--	7 (4.3)	1 (1.2)
Hyperlipidemia	--	--	--	--	--	--
Cough	--	--	--	--	--	--
Hypertriglyceridemia†	--	--	--	--	4 (2.4)	0 (0.0)
Weight increased	--	--	--	--	--	--

ADVERSE REACTIONS

Rates for other adverse reactions for TRAJENTA 5 mg versus placebo when TRAJENTA was used in combination with specific anti-diabetic agents were: urinary tract infection (3.1% vs 0%) and hypertriglyceridemia (2.4% vs 0%) when TRAJENTA was used as add-on to sulfonylurea; hyperlipidemia (2.7% vs 0.8%) and weight increased (2.3% vs 0.8%) when TRAJENTA was used as add-on to pioglitazone; and constipation (2.1% vs 1%) when TRAJENTA was used as add-on to basal insulin therapy.

Following 52 104 weeks' treatment in a controlled study comparing TRAJENTA with glimepiride in which all patients were also receiving metformin, adverse reactions reported in $\geq 5\%$ of patients treated with TRAJENTA (n = 776) and more frequently than in patients treated with a sulfonylurea (n = 775) were back pain (9.1% vs 8.4%), arthralgia (8.1% vs 6.1%), upper respiratory tract infection (8.0% vs 7.6%), and headache (6.4% vs 5.2%), cough (6.1% vs 4.9%), and pain in extremity (5.3% vs 3.9%).

Hypoglycemia

In the placebo-controlled studies, ~~195 (7.6%)~~ 199 (6.6%) of the total ~~2566~~ 2994 patients treated with TRAJENTA 5 mg reported hypoglycemia compared to 49 patients (4.1%) of 1183 ~~56 patients (3.6%)~~ of 1546 placebo-treated patients. The incidence of hypoglycemia was similar to placebo when TRAJENTA was administered as monotherapy or in combination with metformin, or with pioglitazone. When TRAJENTA was administered in combination with metformin and a sulfonylurea, 181 of ~~791~~ 792 (22.9%) patients reported

Hypoglycemia

In the placebo-controlled studies, 195 (7.6%) of the total 2566 patients treated with TRAJENTA 5 mg reported hypoglycemia compared to 49 patients (4.1%) of 1183 placebo-treated patients. The incidence of hypoglycemia was similar to placebo when linagliptin was administered as monotherapy or in combination with metformin, or with pioglitazone. When linagliptin was administered in combination with metformin and a sulfonylurea, 181 of 791 (22.9%) patients reported hypoglycemia compared with 39 of 263 (14.8%) patients administered placebo in combination with metformin and a sulfonylurea.

hypoglycemia compared with 39 of 263 (14.8%) patients administered placebo in combination with metformin and a sulfonylurea. Adverse reactions of hypoglycemia were based on all reports of hypoglycemia. A concurrent glucose measurement was not required or was normal in some patients. Therefore, it is not possible to conclusively determine that all these reports reflect true hypoglycemia.

In the study of patients receiving TRAJENTA as add-on therapy to a stable dose of insulin for up to 52 weeks (n=1261), no significant difference in the incidence of investigator reported hypoglycemia, defined as all symptomatic or asymptomatic episodes with a self measured blood glucose <70 mg/dL, was noted between the TRAJENTA (31.4%) and placebo (32.9%) treated groups. During the same time period, severe hypoglycemic events, defined as requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon or other resuscitative actions, were reported in 11 (1.7%) of TRAJENTA treated patients and 7 (1.1%) of placebo treated patients. Events that were considered life-threatening or required hospitalization were reported in 3 (0.5%) patients on TRAJENTA and 1 (0.2%) on placebo.

Use in Renal Impairment

TRAJENTA was compared to placebo as add-on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in 133 patients with severe renal impairment (estimated GFR <30 mL/min). For the initial 12 weeks of the study, background antidiabetic therapy was kept stable and included insulin, sulfonylurea, glinides, and pioglitazone. For the remainder of the trial, dose

adjustments in antidiabetic background therapy were allowed.

In general, the incidence of adverse events including severe hypoglycemia was similar to those reported in other TRAJENTA trials. The observed incidence of hypoglycemia was higher (TRAJENTA, 63% compared to placebo, 49%) due to an increase in asymptomatic hypoglycemic events especially during the first 12 weeks when background glyceamic therapies were kept stable. Ten TRAJENTA-treated patients (15%) and 11 placebo-treated patients (17%) reported at least one episode of confirmed symptomatic hypoglycemia (accompanying finger stick glucose <54 mg/dL). During the same time period, severe hypoglycemic events, defined as an event requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon or other resuscitative actions, were reported in 3 (4.4%) TRAJENTA-treated patients and 3 (4.6%) placebo-treated patients. Events that were considered life-threatening or required hospitalization were reported in 2 (2.9%) patients on TRAJENTA and 1 (1.5%) on placebo.

Renal function as measured by mean eGFR and creatinine clearance did not change over 52 weeks treatment compared to placebo.

6.2 Postmarketing Experience

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

- Acute pancreatitis, including fatal pancreatitis [see *Indications and Usage (1.2)* and *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Rash

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע כחול. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.
