

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：劉小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23323

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國112年01月16日

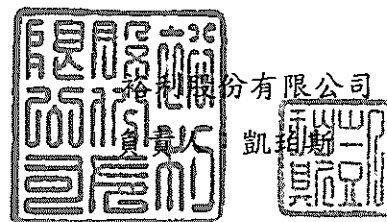
發文字號：112 裕字-第000098號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之產品「Jardiance 10mg Film-Coated Tablets(恩排糖膜衣錠10毫克)」(衛部藥輸字第026406號)製造廠、藥品外盒、鋁箔及仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之產品「Jardiance 10mg Film-Coated Tablets(恩排糖膜衣錠10毫克)」(衛部藥輸字第026406號)承蒙貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號**22H2203**起製造廠由舊廠Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., KG轉換至新廠Rottendorf Pharma GmbH，藥品外盒、鋁箔及仿單皆有變更，請參考變更前後對照表(如附件)。
- 三、特此通知，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、相關附件。





Boehringer
Ingelheim

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段2號12樓

承辦人：卓韋利

電 話：02-2503-2636

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國112年1月10日

發文字號：(112)百總字第011號

附 件：

請 貴公司函轉 Jardiance® 10mg Tablets (即 恩排糖®膜衣錠 10 毫克)使用單位為荷，行文內容如下：

主旨： 有關 Jardiance® 10mg Tablets (即 恩排糖®膜衣錠 10 毫克)之製造廠變更，詳細說明如下，請查照！

說明：

- 一、 承蒙 貴院支持與採購 Jardiance® 10mg Tablets (即 恩排糖®膜衣錠 10 毫克)，以下簡稱為『本產品』)，謹此致上十二萬分謝意。
- 二、 本產品製造廠變更，由舊廠(Ingelheim)轉換至新廠(Rottendorf)，藥物外盒、鋁箔、仿單皆有變更，起始批號 22H2203 將陸續供應至貴院使用。

三、

	變更前	變更後
廠名	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., KG	Rottendorf Pharma GmbH
廠址	Binger str. 173, D55216, Ingelheim am Rein, Germany	Ostenfelder Straße 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany
Barcode	4716675140946	4716675467869
鋁箔		

外盒

Each tablet contains 10 mg empagliflozin
Read the package leaflet before use
Keep out of the sight and reach of children
Medicinal product subject to medical prescription
Any unused product or waste materials should be
disposed of in accordance with local requirements
This medicinal product does not require any
special storage conditions

恩排糖® 膜衣錠

10 毫克

衛部藥輸字第 026406 號
本藥須由醫師處方使用
台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
台北市中山區民生東路三段2號12樓

Manufactured by
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Germany
For
Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany



Each tablet contains 10mg empagliflozin
Read the package leaflet before use
Keep out of the sight and reach of children
Medicinal product subject to medical prescription
Any unused product or waste materials should be
disposed of in accordance with local requirements
This medicinal product does not require any special
storage conditions

恩排糖® 膜衣錠

10毫克

衛部藥輸字第 026406 號
本藥須由醫師處方使用
台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
台北市中山區民生東路三段2號12樓

Manufactured by
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany
Packaged by
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Germany
For
Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany





全仿單	仿單格式變更																		
2 適應症	1.2 心臟衰竭 JARDIANCE用於紐約心臟學會(NYHA)第二級至第四級及左心室射出分率降低的心臟衰竭成年病人，可： - 降低心血管死亡或心臟衰竭住院風險。 - 減緩預估腎絲球過濾率(eGFR)下降。 [請參閱臨床試驗(14.3)] 1.3 使用上的限制 JARDIANCE不建議用於第一型糖尿病病人或用於治療糖尿病酮酸中毒。	2.2 心臟衰竭 JARDIANCE用於紐約心臟學會(NYHA)第二級至第四級的心臟衰竭成年病人，可： - 降低心血管死亡和心臟衰竭住院風險。 - 減緩預估腎絲球過濾率(eGFR)下降。 [請參閱臨床試驗資料(12)]。 2.3 使用上的限制 JARDIANCE不建議用於第一型糖尿病病人，其可能會增加這類病人酮酸中毒的風險[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]。。對於eGFR低於30 mL/min/1.73 m²的第二型糖尿病成人病人，不建議使用JARDIANCE改善其血糖控制。根據其作用機制，JARDIANCE在此情況下可能無療效。																	
3 用法及用量	2.4 腎功能不全者 表1 各種腎功能狀態病人的 JARDIANCE 建議劑量 <table><tr><td>腎功能狀態</td></tr><tr><td>eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²</td></tr><tr><td>eGFR < 30 mL/min/1.73m²</td></tr><tr><td>ESRD及透析</td></tr></table> 若預估腎絲球過濾率持續低於30 mL/min/1.73 m²，應停用JARDIANCE [請參閱警語及注意事項 (5.1, 5.3)]，以及在特定族群的使用 (8.6)]。	腎功能狀態	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²	eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	ESRD及透析	3.1.4 腎功能不全者 表1 各種腎功能狀態病人的 JARDIANCE 建議劑量 <table><tr><td>第二型糖尿病</td></tr><tr><td>• 血糖控制</td></tr><tr><td>• 第二型糖尿病且具心血管疾病高風險者</td></tr><tr><td>腎功能狀態</td></tr><tr><td>eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²</td></tr><tr><td>eGFR < 30 mL/min/1.73m²</td></tr><tr><td>透析</td></tr><tr><td>心臟衰竭</td></tr><tr><td>治療於心臟衰竭病人，無論其是否患有第二型糖尿病</td></tr><tr><td>腎功能狀態</td></tr><tr><td>eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m²</td></tr><tr><td>eGFR < 20 mL/min/1.73m²</td></tr><tr><td>透析</td></tr></table>	第二型糖尿病	• 血糖控制	• 第二型糖尿病且具心血管疾病高風險者	腎功能狀態	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²	eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	透析	心臟衰竭	治療於心臟衰竭病人，無論其是否患有第二型糖尿病	腎功能狀態	eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m ²	eGFR < 20 mL/min/1.73m ²	透析
腎功能狀態																			
eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²																			
eGFR < 30 mL/min/1.73m ²																			
ESRD及透析																			
第二型糖尿病																			
• 血糖控制																			
• 第二型糖尿病且具心血管疾病高風險者																			
腎功能狀態																			
eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²																			
eGFR < 30 mL/min/1.73m ²																			
透析																			
心臟衰竭																			
治療於心臟衰竭病人，無論其是否患有第二型糖尿病																			
腎功能狀態																			
eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m ²																			
eGFR < 20 mL/min/1.73m ²																			
透析																			
3.1.1 開始使用 JARDIANCE 之前	文字敘述微調，詳見完整仿單。																		
4 禁忌症	4 禁忌症 - 曾對empagliflozin或JARDIANCE中其他賦形劑產生嚴重過敏反應[請參閱警語及注意事項 (5.8)]。 - 用於第二型糖尿病人血糖控制及預防心血管事件時，重度腎功能不全(eGFR低於30 mL/min/1.73 m²)的第二型糖尿病人。 - 正接收透析。	4 禁忌症 - 對empagliflozin或JARDIANCE中其他賦形劑產生過敏反應，例如曾發生血管性水腫[請參閱警語及注意事項 (5.1.7)]。 - 正接收透析[請參閱特殊族群注意事項 (6.7)]。																	
5 警語及注意事項	刪除段落： 低血壓 原長興藥廠																		



	• 急性腎臟損傷及腎功能不全 新增段落： • 體液容量減少	
5 警語及注意事項	5.2 酮酸中毒 過去在對使用第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (SGLT2) 抑制劑 (包含JARDIANCE) 的第一型和第二型糖尿病病人進行上市後監測時，曾發現酮酸中毒的案例；這是一種嚴重、威脅生命且必須緊急住院治療的疾病。	5.1.1 酮酸中毒 過去在對使用第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (SGLT2) 抑制劑 (包含JARDIANCE) 的第一型和第二型糖尿病病人進行臨床試驗以及上市後監測時，曾發現酮酸中毒的案例；這是一種嚴重、威脅生命且必須緊急住院治療的疾病。使用JARDIANCE的病人曾有報告酮酸中毒致死的案例。在以第一型糖尿病病人為研究對象的安慰劑對照試驗中，相比於接受安慰劑的病人，接受SGLT2抑制劑治療的病人，酮酸中毒風險增加。
6. 特定族群注意事項	文字敘述微調，詳見完整仿單。	
6.1 懷孕		
6.2 哺乳	文字敘述微調，詳見完整仿單。	
6.4 小兒		
7 交互作用	新增內容，內容表格化，詳見完整仿單。	
8 不良反應	下文及仿單內其他部分將針對下列重要不良反應提出說明： • 低血壓 [請參閱警語及注意事項 (5.1)] • 酮酸中毒 [請參閱警語及注意事項 (5.2)] • 急性腎臟損傷及腎功能不全 [請參閱警語及注意事項 (5.3)] • 尿路敗血症與腎盂腎炎 [請參閱警語及注意事項 (5.4)] • 併用胰島素與胰島素促泌劑時發生的低血糖 [請參閱警語及注意事項 (5.5)] • 會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽) [請參閱警語及注意事項 (5.6)] • 生殖器黴菌感染 [請參閱警語及注意事項 (5.7)] • 過敏反應 [請參閱警語及注意事項 (5.8)] • 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升 [請參閱警語及注意事項 (5.9)]	8.1 臨床重要不良反應 下文及仿單內其他部分將針對下列重要不良反應提出說明： • 酮酸中毒 [請參閱警語及注意事項 (5.1.1)] • 體液容量減少 [請參閱警語及注意事項 (5.1.2)] • 尿路敗血症與腎盂腎炎 [請參閱警語及注意事項 (5.1.3)] • 併用胰島素與胰島素促泌劑時發生的低血糖 [請參閱警語及注意事項 (5.1.4)] • 會陰部壞死性筋膜炎 (弗尼爾氏壞疽) [請參閱警語及注意事項 (5.1.5)] • 生殖器黴菌感染 [請參閱警語及注意事項 (5.1.6)] • 過敏反應 [請參閱警語及注意事項 (5.1.7)] • 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升 [請參閱警語及注意事項 (5.1.8)]
8.2 臨床試驗經驗	實驗室檢測 <u>血清肌酸酐升高及 eGFR 降低</u> 開始使用 JARDIANCE 與血清肌酸酐升高及 eGFR 降低具關連性。血清肌酸酐和 eGFR 的變化一般在開始治療幾週內發生，之後趨於穩定。在一項以中度腎功能不全病	實驗室檢測 <u>血清肌酸酐升高及 eGFR 降低</u> 開始使用JARDIANCE治療幾週內，發生血清肌酸酐升高及 eGFR 降低。這些變化之後趨於穩定。在一項以中度腎功能不全病人為對象的試驗中，觀察到較大的平均變化量。



	人為對象的試驗中，觀察到較大的平均變化量。治療停止後，eGFR 在短期內回復，此現象顯示使用 empagliflozin 後，短期血液動力變化在腎功能變化中扮演一定的角色。	在一項長期的心血管結果試驗中，血清肌酐升高及 eGFR 降低的情形一般不超過0.1 mg/dL及-9.0 mL/min/1.73 m²。於第四週時，停止治療後數值回復，推測使用 JARDIANCE後，急性血液動力學變化在腎功能變化中扮演一定的角色。
8.5 老年人使用	8.5 老年人使用 不建議根據年齡調整JARDIANCE的劑量 [請參閱用法用量 (2)]。在針對第二型糖尿病病人評估empagliflozin改善血糖控制方面療效的研究中，總計有2721 (32%) 名接受 empagliflozin治療的病人年滿65歲、491 (6%) 名年滿75歲。預期JARDIANCE在腎功能不全的老年病人中血糖療效較低 [請參閱在特定族群的使用 (8.6)]。對於年滿75歲的病人而言，體液容量減少相關不良反應的發生風險在安慰劑、JARDIANCE 10 mg和 JARDIANCE 25 mg組內分別為2.1%、2.3%和4.4%。對於年滿75歲的病人而言，泌尿道感染的發生風險在隨機分配至安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內的病人中，分別為10.5%、15.7%和15.1% [請參閱警語及注意事項 (5.1) 以及不良反應 (6.1)]。 在EMPEROR-Reduced 試驗中，共有 2312 名 (62%) 65 歲及65歲以上具有HFrEF病人接受治療。	6.5 老年人 在針對第二型糖尿病病人血糖控制研究中，總計有2721 (32%) 名接受JARDIANCE治療的病人年滿65歲、491 (6%) 名年滿75歲。預期JARDIANCE在腎功能不全的老年病人中血糖療效較低 [請參閱在特定族群的使用 (6.7)]。對於年滿75歲的病人而言，體液容量減少相關不良反應的發生風險在安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內分別為2.1%、2.3%和4.4%。對於年滿75歲的病人而言，泌尿道感染的發生風險在隨機分配至安慰劑、JARDIANCE 10 mg和 JARDIANCE 25 mg組內的病人中，分別為10.5%、15.7%和15.1% [請參閱警語及注意事項 (5.1.2) 以及不良反應 (8.2)]。 在EMPEROR-Reduced試驗中，心室射出分率降低的心臟衰竭病人中，年滿65歲者共1188名(64%)。在EMPEROR-Preserved試驗中，心室射出分率正常的心臟衰竭病人中，年滿65歲者共2402名(80%)。在這兩項試驗中，病人均接受10毫克JARDIANCE治療。安全性與療效對於年滿65歲者及未滿65歲者是相近的。
6.7 腎功能不全	8.6 腎功能不全 ...在一項以具第二型糖尿病且有心血管疾病病人為對象的大型心血管結果試驗中，1819 名具有低於60 mL/min/1.73 m²之預估腎絲球過濾率之腎功能惡化病人接受JARDIANCE後，此族群的心血管死亡風險與總體族群一致 [請參閱臨床試驗(14.2)]。 JARDIANCE使用於具第二型糖尿病且有心血管疾病病人的療效及安全性，尚未於重度腎功能不全、末期腎病或正接受透析治療的病人中確立。JARDIANCE不預期可於上述病人族群中發揮藥效 [請參閱用法用量 (2.2)、禁忌症 (4) 以及警語及注意事項 (5.1、5.3)]。 在EMPEROR-Reduced 試驗 [請參閱臨床試驗 (14.3)] 納入 eGFR 等於或高於 20 mL/min/1.73 m² 的病人。然目前預估腎絲球過濾率低於30 mL/min/1.73 m²的病人使用 JARDIANCE的臨床試驗經驗有限，預估腎絲球過濾率低於30 mL/min/1.73 m²的病人，	6.7 腎功能不全 ...JARDIANCE做為血糖控制及預防心血管事件，當病人的eGFR低於30 mL/min/1.73 m²時，不建議使用。 在一項以具第二型糖尿病且有心血管疾病病人為對象的大型心血管結果試驗中，1819 名具有低於60 mL/min/1.73 m²之預估腎絲球過濾率之腎功能惡化病人接受JARDIANCE後，此族群的心血管死亡風險與總體族群一致 [請參閱臨床試驗資料(12)]。 在臨床試驗中，有納入eGFR等於或高於20 mL/min/1.73 m²心室射出分率降低及正常的心臟衰竭病人 [請參閱臨床試驗(12)]。對這些病人建議不需進行劑量調整。eGFR低於20 mL/min/1.73 m²的病入之建議劑量，目前尚未有足夠的資訊。 在JARDIANCE療效與安全性臨床試驗中，未納入eGFR低於20 mL/min/1.73 m²的病人。JARDIANCE禁用於正在接受透析的病人 [請參閱禁忌症(4)]。



	不建議服用〔請參閱用法用量 (2.4)]。	
8.2 臨床試驗經驗	--	<u>針對心臟衰竭病人的臨床試驗</u> EMPEROR-Reduced試驗共納入3726名心室射出分率降低的心臟衰竭病人，而 EMPEROR-Preserved試驗共納入5985名心室射出分率正常的心臟衰竭病人。在這兩項試驗中，病人均接受JARDIANCE 10毫克或安慰劑治療。EMPEROR-Reduced與EMPEROR-Preserved統整數據顯示，最常見的不良反應為體液容量減少(empagliflozin 10 mg組發生率為:11.4%，安慰劑組發生率為9.7%)。心臟衰竭病人的安全性數據，大致與在第二型糖尿病病人觀察到的一致。
8.2 臨床試驗經驗	<u>EMPEROR-Reduced 心臟衰竭試驗</u> EMPEROR-reduced 試驗納入 3730 名患有心室射出分率降低的心臟衰竭、接受 JARDIANCE 10 mg 或安慰劑治療的病人。約半數病人患有第二型糖尿病。重度低血糖僅見於患有糖尿病的病人。接受安慰劑治療者及接受 JARDIANCE 10 mg 治療的病人分別有 9.9% 和 10.6% 通報體液容量減少（包括低血壓、姿勢性低血壓、循環性虛脫、低容積性休克、暈厥、暈厥前期、脫水、低血容量及血壓降低）。EMPEROR-Reduced 心臟衰竭試驗並未發現新的不良反應。	--
9 過量	若發生JARDIANCE 用藥過量的情形，請立即就診。此時亦可依據病人的臨床狀況施予常規使用的支持性措施（例如：從腸胃道移除尚未吸收的物質、進行臨床監測以及給予支持性治療），目前尚未針對血液透析清除empagliflozin的效果進行研究。	若發生JARDIANCE 用藥過量的情形，請立即就診。目前尚未針對血液透析清除empagliflozin的效果進行研究。
10 藥理特性	12.1 作用機轉 Empagliflozin 為一種鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑。此轉運蛋白係負責再吸收由腎絲球過濾回體循環之葡萄糖的主要轉運通道。Empagliflozin係一種SGLT2抑制劑。藉由抑制SGLT2，empagliflozin可減少腎臟對已過濾之葡萄糖的再吸收作用，並降低腎臟對葡萄糖再吸收的閾值，藉此增加尿糖排泄量。 Empagliflozin 也可降低鈉的再吸收，增加鈉輸送至遠曲小管的程度；這可能會影響多種生理功能，包括但不限於增加腎小管腎絲球回饋、降低腎絲球內壓、減緩心臟前負荷及後負荷，以及交感神經活動的向下調節。[11]	10.1 作用機轉 Empagliflozin 為一種鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑。此轉運蛋白係負責再吸收由腎絲球過濾回體循環之葡萄糖的主要轉運通道。藉由抑制SGLT2，empagliflozin可減少腎臟對已過濾之葡萄糖的再吸收作用，並降低腎臟對葡萄糖再吸收的閾值，藉此增加尿糖排泄量。 Empagliflozin 也可降低鈉的再吸收，增加鈉輸送至遠曲小管的程度；這可能會影響多種生理功能，如減緩心臟前負荷及後負荷，以及交感神經活動的向下調節。

11 藥物動力學特性	文字敘述微調，詳見完整仿單。	
12.3 心室射出分率降低的心臟衰竭	文字敘述微調，詳見完整仿單。	
12.4 心室射出分率正常的心臟衰竭	新增段落，新增EMPEROR-Preserved試驗資訊，詳見完整仿單。	
14 病人使用須知	藥物安全資訊更新，詳見完整仿單。	
圖七、圖八及圖九	圖表更新	
製造廠資訊	製造廠/廠址 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	製造廠/廠址 Rottendorf Pharma GmbH Ostenfelder Straße 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany 分包裝廠/廠址 Rottendorf Pharma GmbH Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Germany
核定日期	修正日期:2020年10月 核定日期:2021年08月	修正日期:2021年09月 核定日期:2022年06月

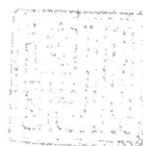
四、敬請 貴院諒解因轉換製造廠以及外盒、仿單變更所造成的不便，前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

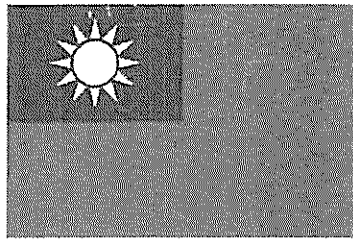
敬祝醫安！

內文至此

敬祝商祈

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
代表人：邱建誌





衛生福利部藥品許可證

衛部藥輸字第 026406 號

簽審文件號碼：DHA05202640604

中文名稱：恩排糖膜衣錠 10 毫克

英文名稱：Jardiance® 10mg Film-Coated Tablets

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：臺灣百靈佳殷格翰股份有限公司

劑型：膜衣錠

製造廠名稱：BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG

包裝種類：2-1000 錠 ALU/PVC 鋁
箔盒裝

製造廠地址：BINGER STRASSE 173, 55216
INGELHEIM AM RHEIN,
GERMANY (續如後)

處方：

Each film-coated tablet contains:
Empagliflozin.....10.000 MG

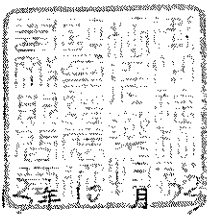
適應症：第二型糖尿病

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部

部長蔣丙煌



核准 展 延 至	 103 年 10 月 23 日	年 月 日	年 月 日	月 日
文號	衛部藥輸字第 026406 號			

變更事項 核准文號 核准日期

適應症變更：

1. 血糖控制：第二型糖尿病。
2. 預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，JARDIANCE 可降低心血管原因死亡的風險。

【使用上的限制】：JARDIANCE 不建議用於第一型糖尿病患者。

適應症變更：

1. 第二型糖尿病：
 - (1) 血糖控制：第二型糖尿病。
 - (2) 預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，JARDIANCE 可降低心血管原因死亡的風險。
2. 心臟衰竭：JARDIANCE 用於紐約心臟學會 (NYHA) 第二級至第四級及左心室射出分率降低的心臟衰竭成年病人，可：
 - 降低心血管死亡或心臟衰竭住院風險。
 - 減緩預估腎絲球過濾率 (eGFR) 下降。
3. 使用上的限制：JARDIANCE 不建議用於第一型糖尿病病人或用於治療糖尿病酮酸中毒。

適應症變更：

1. 第二型糖尿病：
 - (1) 血糖控制：第二型糖尿病。
 - (2) 預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，JARDIANCE 可降低心血管原因死亡的風險。
2. 心臟衰竭：JARDIANCE 用於紐約心臟學會 (NYHA) 第二級至第四級及左心室射出分率降低的心臟衰竭成年病人，可：
 - 降低心血管死亡或心臟衰竭住院風險。
 - 減緩預估腎絲球過濾率 (eGFR) 下降。

適應症變更：

1. 第二型糖尿病：
 - (1) 血糖控制：第二型糖尿病。
 - (2) 預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，JARDIANCE 可降低心血管原因死亡的風險。
2. 心臟衰竭：JARDIANCE 用於紐約心臟學會 (NYHA) 第二級至第四級的心臟衰竭成人病人，可：
 - 降低心血管死亡和心臟衰竭住院風險。
 - 減緩預估腎絲球過濾率 (eGFR) 下降。

成品製造廠變更為「ROTTENDORF PHARMA GMBH (OSTENFELDER STRASSE 51-61, 59320 ENNIGERLOH, GERMANY)」

分包裝廠變更為「ROTTENDORF PHARMA GMBH (AM FLEIGENDAHL 3, 59320 ENNIGERLOH, GERMANY)」

國外許可證持有者：BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
INGELHEIM AM RHEIN, GERMANY

108 年 9 月 25 日衛授食字第 1086009712 號

DMF Number：DMF(47)1183

成分名：Empagliflozin

廠名(址)：「Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG」【Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany】

新增原料藥主製造廠：「Bidachem S.p.A.」(S.S.11 (Padana Superiore), 8-24040 Fornovo San Giovanni (BG), Italy)

本案係依 102 年 2 月 21 日署授食字第 1021401257 號公告審查通過並依 1050041363 號函併入本製劑許可證管理。

108. 11. 08

1086005734

1096034531

實際領證日期 110. 8. 12

1106029773

實際領證日期 111. 6. 23

恩格糖[®] 联衣錠 10毫克

Jardiance[®] 10mg Film-Coated Tablets
本藥須由醫師處方使用

出廠商標字第 026406 號

1. 性狀

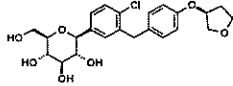
1.1 有效成分及含量

每顆JARDIANCE 联衣錠均含有10 mg empagliflozin游離鹼。

JARDIANCE為口服型藥物，含有empagliflozin，為活性的第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制劑。

Empagliflozin的化學名稱為D-Glucitol,1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[[4-[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]phenyl]methyl]phenyl]-, (1S)-

其分子式為C₂₃H₂₇ClO₆，分子量為450.91，結構式為：



Empagliflozin為白色至淡黃色、不具吸濕性的固態粉末，其水溶性極低、略溶於甲醇、少溶於乙醇和乙醚、可溶於50%的乙醇水溶液，並且完全不溶於甲苯。

1.2 賦形劑

單水乳糖 (Lactose Monohydrate)，微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)、羥丙基纖維素 (hydroxypropyl cellulose)、交聯羧甲基纖維素鈉 (crosscarmellose sodium)、膠體二氧化矽 (colloidal silicon dioxide) 以及 硬脂酸鎂 (magnesium stearate)；此外，联衣錠亦含有下列無活性成分：羥丙基纖維素 (hypromellose)、二氧化鈦 (titanium dioxide)、滑石粉 (talc)、聚乙二醇 (polyethylene glycol) 以及黃氧化鐵 (yellow ferric oxide)。

1.3 劑型

联衣錠

1.4 藥品外觀

JARDIANCE (empagliflozin) 10 mg錠劑為淡黃色、圓形、兩面中央凸起且邊緣斜切的联衣錠，其中一面壓印「S 10」字樣，另一面則壓印百靈佳格檢驗公司標誌。

2 適應症

2.1 第二型糖尿病

2.1.1 血糖控制

第二型糖尿病[請參閱臨床試驗資料(12)]。

2.1.2 預防心血管事件

用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的人病人時，JARDIANCE可降低心血管原因死亡的風險。

2.2 心臟衰竭

JARDIANCE用於因心臟學會(NYHA)第二級至第四級的心臟衰竭成年病人，可：

- 降低心血管死亡和心臟衰竭住院風險。
- 減緩預估腎臟過濾速率(eGFR)下降。

[請參閱臨床試驗資料(12)]。

2.3 使用上的限制

JARDIANCE不建議用於第一型糖尿病病人，其可能會增加這類病人酮酸中毒的風險[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]。

對於eGFR低於30 mL/min/1.73 m²的第二型糖尿病成人病人，不建議使用JARDIANCE改善其血糖控制。根據其作用機制，JARDIANCE在此情況下可能無療效。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 開始使用 JARDIANCE 之前

請在開始使用JARDIANCE治療前及治療中認為有必要時，進行腎功能評估[請參閱警語及注意事項 (5.1.2)]。

針對體液容量減少的人，開始服用JARDIANCE前先補治此一狀況[請參閱警語及注意事項 (5.1.2)、在特定族群的使用 (6.7)]。

3.1.2 第二型糖尿病

JARDIANCE可單獨使用亦可與metformin、metformin併用sulfonylurea、pioglitazone(併用或不併用metformin)、胰島素(併用或不併用metformin及/或sulfonylurea)合併使用，作為附加於飲食控制及運動之外的治療藥物，藉以改善第二型糖尿病病人的血糖控制效果。JARDIANCE的建議劑量為每天早上一次、每次10 mg，可與食物一起服用，亦可空腹服用。當耐受性良好及需要進一步的血糖控制，可將劑量提升至 25 mg。

3.1.3 心臟衰竭

JARDIANCE的建議劑量為每天早上一次、每次10 mg，可與食物一起服用，亦可空腹服用。[請參閱臨床試驗資料(12)]。

3.1.4 腎功能不全者

表1 各種腎功能狀態病人的 JARDIANCE 建議劑量

第二型糖尿病	
• 血糖控制	
• 第二型糖尿病且具心血管疾病高風險的病人，用以預防心血管事件時	
腎功能狀態	建議劑量
eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²	無需調整劑量
eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	不建議使用
透析	禁用JARDIANCE。
心臟衰竭	
治療於心臟衰竭病人，無論其是否患有第二型糖尿病	
腎功能狀態	建議劑量
eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²	無需調整劑量
eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	不建議使用
透析	禁用JARDIANCE

4 禁忌症

- 對empagliflozin或JARDIANCE中其他賦形劑產生過敏反應，例如曾發生血管性水腫[請參閱警語及注意事項 (5.1.7)]。
- 正接受透析[請參閱特殊族群注意事項 (6.7)]。

5 警語及注意事項

可進行手術清創，停用恩格糖，密切監測血糖濃度，並提供適當的血糖控制替代療法。

5.1.6 生殖器官感染

JARDIANCE可能會提高生殖器官感染的發生率[請參閱不良反應 (8.2)]。過去有復發性或慢性生殖器官感染史的病人，會有較高的機會發生生殖器官感染，請以適當方式進行監測及治療。

5.1.7 過敏反應

由於動物研究後使用經驗中，曾有嚴重過敏反應（例如血管性水腫）的病例報告，如果發生過敏反應，請停止JARDIANCE；立即按照標準流程治療，並監測直至症狀和症狀消失。JARDIANCE禁用於對empagliflozin或JARDIANCE中其他賦形劑有過敏反應者[請參閱禁忌症 (4)]。

5.1.8 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升

使用JARDIANCE時可能發生LDL-C上升的現象[請參閱不良反應 (8.2)]，請以適當方式進行監測及治療。

6. 特定族群注意事項

6.1 懷孕

風險概述

由於動物研究資料顯示有不良影響，因此不建議在懷孕期間，尤其是在第二孕期和第三孕期間時使用JARDIANCE。目前懷孕婦女使用JARDIANCE的現有資料極少，因此無法據以對藥物與重大先天缺陷和流產風險之間是否具相關性、懷孕期間糖尿病控制不佳可能對母體和胎兒造成風險。[參見臨床考量]

在動物試驗中，在相當於人類第二孕晚期和第三孕期的大鼠腎臟發育期間施用empagliflozin時，觀察到不良腎臟變化。因為最大臨床劑量13倍的劑量引發可逆的腎盂和腎小管擴張[參見資料]。對於懷孕前已知患有糖尿病且HbA_{1c}>7%的女性病人，其胎兒出現重大先天缺陷的背景風險估計值為6%-10%，而在HbA_{1c}>10%的女性病人，機率則高達為20%-25%。目前此族群的流產背景風險為未知。在美國一般族群臨床研究的懷孕案例中，胎兒重大先天缺陷與流產的背景風險估計值分別為2%-4%與15%-20%。

臨床考量

疾病相關母體和/或胎兒/胎兒之風險：懷孕期間若患有控制不良的糖尿病，會增加母體發生糖尿病酮酸血症、子癲前症、自發性流產、早產和分娩併發症的風險。控制不佳的糖尿病也會提高胎兒發生重大先天缺陷、死產、巨嬰症相關疾病的風險。

資料

動物資料

幼年大鼠研究的結果顯示，自出生後第21天(PND 21)開始，以1, 10, 30及100 mg/kg的每日劑量直接給予empagliflozin至第90天為止，在100 mg/kg的每日劑量下(根據AUC計算，相當於最大臨床劑量25 mg的13倍)，曾觀察到腎臟重量增加以及腎小管和腎盂擴張現象。在13週的不用藥恢復期結束後，則未觀察到上述現象。這些結果是在大鼠胎兒發育期間施用empagliflozin於人類相當的第二孕晚期和第三孕早期暴露於藥物時發生。大鼠和兔子的胚胎胎兒發育試驗顯示，empagliflozin在相當於人類懷孕早期(第一孕期的時期)施用，在最高300 mg/kg的每日劑量(根據AUC計算，相當於最大臨床劑量25 mg的128倍)下未對發育造成不良影響。在引發大鼠母體腎臟重量增加及腎小管擴張的每日劑量(相當於最大臨床劑量25 mg的154倍)，胎兒的empagliflozin暴露量為母體暴露量的1/154。在大鼠中，empagliflozin的胎兒暴露量為母體暴露量的1/154。在引發母體腎臟重量增加及腎小管擴張的每日劑量(相當於最大臨床劑量25 mg的139倍)會引發母體及胎兒母體。

5.1 警語/注意事項

5.1.1 酮酸中毒

過去在對使用第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (SGLT2) 抑制劑 (包含JARDIANCE) 的第一型和第二型糖尿病病人進行臨床試驗以及上市後監測時，曾發現酮酸中毒的病例；這是一種嚴重、威脅生命且必須緊急住院治療的疾病。使用JARDIANCE的病人曾有報告酮酸中毒致死的病例。在以第一型糖尿病病人為研究對象的安慰劑對照試驗中，相比於接受安慰劑的病人，接受SGLT2抑制劑治療的病人，酮酸中毒風險增加。JARDIANCE不建議用於治療第一型糖尿病病人[請參閱禁忌症(2)]。

接受JARDIANCE治療的病人如果有出現過度代謝性酸中毒的徵象和症狀，無論其血糖濃度多高，均應評估是否發生酮酸中毒。因為即使血糖濃度低於 250 mg/dL，仍可能發生JARDIANCE相關酮酸中毒。如果懷疑酮酸中毒，應停用JARDIANCE，評估病人的狀況，並立即開始進行治療。治療酮酸中毒時，可能需要給予胰島素、水分並補充碳水化合物。

許多上市後報告顯示，尤其是在第一型糖尿病病人中，常有未即時發現酮酸中毒的情形，也因此延誤了立即的治療，其原因就是病人的血糖濃度低於一般糖尿病病人中毒預期的血糖濃度（經常低於250 mg/dL）。病人就診時的徵象與症狀符合脫水及過度代謝性酸中毒之診斷，包括噁心、嘔吐、腹痛、全身不適，以及呼吸急促。在部分但並非全部病例中，曾發現病人較易發生酮酸中毒的因素有：胰島素劑量調整、急性發性感染、熱量攝取減少、手術、可能導致胰島素不足的其他疾病（例如第一型糖尿病、胰臟炎或胰臟手術後），以及酗酒。

開始使用JARDIANCE前，請先考慮病人病史中可能使其易於發生酮酸中毒的因素，包括任何原因引起的胰臟胰島素不足、熱量攝取限制，以及酗酒。病人進行預定手術時，考慮於術前至少三天暫時停用JARDIANCE。[請參閱藥效藥理特性及藥物動力學特性 (10.2.1)]。請在已知可能發生酮酸中毒的其他臨床情形下（例如因急性疾病或術後的長時間禁食）考慮監測酮酸中毒，並暫時停用JARDIANCE，重新使用JARDIANCE前須確認引發酮酸中毒的風險因素已解決。應教導病人辨識酮酸中毒的徵象與症狀，並請病人在出現這些症狀時，應停止使用JARDIANCE並立即就醫。

5.1.2 體液容量減少

JARDIANCE可引發血管內容積減少，有時進而發生帶有症狀的低血壓或血清肌酐急性升高的變化[請參閱不良反應(8.2)]。上市後報告曾有接受SGLT2抑制劑包含JARDIANCE的第二型糖尿病病人，出現急性腎損傷，有些病人需要住院及血液透析。腎功能不全的病人(eGFR低於 60 mL/min/1.73 m²)、年長的病人，或正在使用環利尿劑的病人可能發生體液容量減少或低血壓的風險增加。病人具有上述一個或多個特性時，在開始JARDIANCE治療之前，請評估體液狀態及腎功能。體液容量減少的人，開始JARDIANCE治療之前，請先矯正此情形。開始JARDIANCE治療之後，請監測體液容量減少之徵象和症狀以及腎功能。

5.1.3 尿路感染與腎盂腎炎

使用SGLT2抑制劑 (包含JARDIANCE) 的病人曾通報發生嚴重泌尿道感染 (包括尿路感染及需要住院的腎盂腎炎) 的病例。SGLT2抑制劑的治療會提高泌尿道感染的風險。請評估病人身上是否有泌尿道感染的徵象和症狀，並於必要時立即給予治療[請參閱不良反應 (8)]。

5.1.4 併用胰島素與胰島素促分泌藥物時發生的低血糖

胰島素與胰島素促分泌劑已知都可能引發低血糖。JARDIANCE 與胰島素促分泌劑 (例如，磺胺尿類藥物) 或胰島素併用時，低血糖的發生風險較高[請參閱不良反應 (8.2)]。因此，與JARDIANCE併用時，可能須調降胰島素促分泌劑或胰島素的劑量，以減少發生低血糖的風險。

5.1.5 會陰部壞疽性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)

會陰部壞疽性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)是一種罕見但嚴重且可能危及生命的壞疽性感染，需要緊急手術治療。在接受SGLT2抑制劑(包括恩格糖)之糖尿病病人中，曾發現會陰部壞疽性筋膜炎的罕見病例；在女性與男性皆有病例，其中嚴重者也有可能住院、多次手術甚至死亡。對於接受恩格糖治療如有出現潰瘍或會陰區域疼痛或腫痛、紅腫或腫脹並伴隨發燒或身體不適的病人，應評估是否發生壞疽性筋膜炎。如有懷疑，應立即以廣效性抗生素進行治療。如有必要，

在懷孕大鼠的產前和產後發育試驗中，給予empagliflozin以最高100 mg/kg的每日劑量（約相當於最大臨床劑量25 mg的16倍），自妊娠第6天開始施至至泌乳第20天（斷奶）為止，且並未產生母體毒性，在大鼠或等於30 mg/kg的每日的劑量下（約相當於最大臨床劑量25 mg的4倍），可以觀察到子代的體重降低。

6.2 哺乳

風險描述

關於JARDIANCE是否會進入人類的乳汁以及其對於哺乳嬰兒或乳汁生成有何影響，目前相關的資料有限。Empagliflozin會分泌到授乳中大鼠的乳汁內[參見資料]。由於人類腎臟是在子宮內到出生後2年內逐漸成熟(此時可能因授乳而暴露)，因此發育中的人類腎臟可能處於風險之中。因為JARDIANCE可能對接受哺乳的嬰兒造成嚴重的不良反應，包含empagliflozin可能影響出生後腎臟發展，應告知病人，不建議在哺乳期間使用。

資料

在懷孕第18天的大鼠給予單劑量口服藥物之後，大鼠胎兒組織中存在的empagliflozin濃度低。在大鼠乳汁中，乳汁對血漿中藥物濃度比平均值在0.634 - 5範圍內，而且在用藥後2至24小時期間皆大於1。乳汁對血漿中藥物濃度比平均值最大僅發生在用藥後8小時，顯示empagliflozin會積聚在乳汁內。年幼大鼠直接暴露於empagliflozin時，會對其成熟期間發育中的腎臟造成風險(腎盂和腎小管擴張)。

6.4 小兒

JARDIANCE用於兒童病人時的安全性與有效性尚未獲得確立。

6.5 老年人

在針對第二型糖尿病病人血糖控制研究中，總計有2721 (32%) 名接受JARDIANCE治療的病人年滿65歲，491 (6%) 名年滿75歲。預期JARDIANCE在腎功能不全的老年病人中血糖控制性低[請參閱在特定族群的使用 (6.7)]。對於年滿75歲的病人而言，體液容量減少相關不良反應的發生風險在安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內分別為2.1%、2.3%和4.4%。對於年滿75歲的病人而言，泌尿道感染的發生風險在隨機分配至安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內的病人中，分別為10.5%、15.7%和15.1%[請參閱藥效及注意事項 (5.1.2) 以及不良反應 (8.2)]。在EMPEROR-Reduced試驗中，心室射出分率降低的心臟衰竭病人中，年滿65歲者共1188名(64%)，在EMPEROR-Preserved試驗中，心室射出分率正常的心臟衰竭病人中，年滿65歲者共2402名(80%)。在這兩項試驗中，病人均接受10毫克JARDIANCE治療，安全性與藥效對於年滿65歲者及未滿65歲者是相近的。

6.6 肝功能不全

JARDIANCE可用於肝功能不全病人[請參閱藥動力特性學(11)]。

6.7 腎功能不全

在一項針對輕度和中度腎功能不全(預估腎絲球過濾率30至小於 90 mL/min/1.73 m²)病人所進行的JARDIANCE血糖控制的療效及安全性試驗中接受評估[請參閱臨床試驗資料 (12)]。於此試驗中，195名使用JARDIANCE的病人具有介於60和90 mL/min/1.73 m²之間的預估腎絲球過濾率，91名使用JARDIANCE的病人具有介於45和60 mL/min/1.73 m²之間的預估腎絲球過濾率，而97名病人具有介於30和45 mL/min/1.73 m²之間的預估腎絲球過濾率。JARDIANCE 25 mg的降血糖效益會隨著病人腎功能的惡化而減弱，腎功能不全、體液容量減少不良反應，以及泌尿道感染相關不良反應的發生風險，都會隨著腎功能的惡化而上升[請參閱藥效及注意事項(5.1.2)]。JARDIANCE做為血糖控制及預防心血管事件，當病人的eGFR低於30 mL/min/1.73 m²時，不建議使

用。

在一項以其第二型糖尿病且有心血管疾病病人為對象的大型心血管結果試驗中，1819名具有低於60 mL/min/1.73 m²之預估腎絲球過濾率之腎功能惡化病人接受JARDIANCE後，此族群的心血管死亡風險與總體族群一致[請參閱臨床試驗資料(12)]。在臨床試驗中，有納入eGFR等於或高於20 mL/min/1.73 m²之心室射出分率降低及正常的心臟衰竭病人[請參閱臨床試驗(12)]，對這些病人建議不需進行劑量調整。eGFR低於20 mL/min/1.73 m²的病人在建議劑量，目前尚未有足夠的資訊。在JARDIANCE療效與安全性臨床試驗中，未納入eGFR低於20 mL/min/1.73 m²的病人。JARDIANCE禁用於正在接受透析的病人[請參閱禁忌症(4)]。

7 交互作用

表2 與JARDIANCE臨床上的交互作用

利尿劑	
臨床上的影響	Empagliflozin 與利尿劑併用會造成尿量和排尿次數增加，可能進而提升體液容量減少的可能性。
處置	在開始JARDIANCE治療之前，請評估體液容量及腎功能。體液容量減少的病人，開始JARDIANCE治療之前，請先矯正此情形。開始JARDIANCE治療之後，監測體液減少之徵象和症狀以及腎功能。
胰島素或胰島素分泌劑	
臨床上的影響	JARDIANCE與胰島素或胰島素分泌劑(例如磺胺基類藥物)併用，會增加低血糖的發生風險。
處置	JARDIANCE與胰島素分泌劑(例如磺胺基類藥物)或胰島素併用時，可能須降低胰島素分泌劑或胰島素的劑量，以減少低血糖的風險。
尿中葡萄糖檢測陽性	
臨床上的影響	SGLT2抑制劑會增加尿中葡萄糖排出量而使尿中葡萄糖檢測呈現陽性。
處置	使用 SGLT2 抑制劑的病人，不建議以尿測尿中葡萄糖監測血糖控制，請以其他方法監測血糖控制。
干擾 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) 分析	
臨床上的影響	針對使用 SGLT2 抑制劑的病人，1,5-AG 的測量值在其血糖控制的評估上並不可靠。
處置	不建議以 1,5-AG 分析監測血糖控制，請以其他方法監測血糖控制。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要不良反應

下文及仿單內其他部分將針對下列重要不良反應提出說明：

- 酮酸中毒[請參閱藥效及注意事項 (5.1.1)]
- 體液容量減少[請參閱藥效及注意事項 (5.1.2)]
- 泌尿道感染與腎盂腎炎[請參閱藥效及注意事項 (5.1.3)]
- 併用胰島素與胰島素分泌劑時發生的低血糖[請參閱藥效及注意事項 (5.1.4)]
- 會陰部壞疽性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)[請參閱藥效及注意事項(5.1.5)]
- 生殖道微生物感染[請參閱藥效及注意事項 (5.1.6)]
- 過敏反應[請參閱藥效及注意事項 (5.1.7)]
- 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升[請參閱藥效及注意事項 (5.1.8)]

8.2 臨床試驗結果

血壓下降、脫水、低血壓、姿勢性低血壓及昏厥)在安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內的通報比例分別為0.3%、0.5%和0.3%。在具有血管內容量減少風險的病人中，JARDIANCE可使其低血壓發生風險上升[請參閱特殊族群注意事項(6.5、6.7)]。

排尿增加

涵蓋五項安慰劑對照臨床試驗的統計數據顯示，排尿增加(如多尿、頻尿及夜尿)不良反應的發生率JARDIANCE組高於安慰劑組(表3)。具體而言，夜尿在安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內的通報比例分別為0.4%、0.3%和0.8%。

急性腎功能不全

使用JARDIANCE會提高血清肌酸酐並降低預估腎絲球過濾率(參見表4)。基準點時患有中度腎功能不全的病人，會有較大的平均變化量(參見表4)[請參閱特殊族群注意事項 (6.5、6.7)]。

一項長期心血管結果試驗中，在中斷治療後觀察到可復原的急性腎功能不全現象，這可能是因為使用empagliflozin所造成急性血液動力學的變化對腎功能所造成的影響。

表 4 在4項2週安慰劑對照試驗的統計數據和腎功能不全試驗中，血清肌酸酐和預估腎絲球過濾率(eGFR)*相較於基準點的變化

		24週安慰劑對照試驗的統計數據		
		安慰劑	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
基準點平均值	N	825	830	822
	肌酸酐 (mg/dL)	0.84	0.85	0.85
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	87.3	87.1	87.8
12週時的變化	N	771	797	783
	肌酸酐 (mg/dL)	0.60	0.62	0.61
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	-1.3	-1.4
24週時的變化	N	708	769	754
	肌酸酐 (mg/dL)	0.60	0.61	0.61
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	-0.6	-1.4
		中度腎功能不全*		
		安慰劑	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
基準點平均值	N	187	—	187
	肌酸酐 (mg/dL)	1.49	—	1.46
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	34.3	—	35.4
12週時的變化	N	176	—	179
	肌酸酐 (mg/dL)	0.91	—	0.92
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.1	—	-3.8
24週時的變化	N	170	—	171
	肌酸酐 (mg/dL)	0.91	—	0.90
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.2	—	-3.2
52週時的變化	N	161	—	162
	肌酸酐 (mg/dL)	0.92	—	0.91
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.7	—	-2.8
治療終止後變化†	N	98	—	103
	肌酸酐 (mg/dL)	0.63	—	0.62
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.6	—	1.48

*在治療期間觀察之劑量

†腎功能不全試驗中，eGFR ≥30但<60 mL/min/1.73 m²的一部分病人

*終止治療後3週內

低血糖

低血糖的發生率(按照試驗區分)已列於表5，JARDIANCE與胰島素或磺胺基類藥物併用時，低

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，因此在第一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法用在另一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應率直接進行比較，亦無法反映實際臨床狀況中的發生率。

在先前臨床試驗中以第二型糖尿病及心臟衰竭病人為對象，對 JARDIANCE 的使用進行評估。JARDIANCE 的整體安全性在這些適應症研究試驗中，基本上呈現一致。

以第二型糖尿病病人為對象的臨床試驗

表3的數據是由4項2週安慰劑對照試驗，以及1項以第二型糖尿病病人為對象，使用胰島素的安慰劑對照試驗之18週數據統計而來。JARDIANCE在其中1項試驗乃作為單獨療法使用，在另外4項試驗則作為輔助療法使用[請參閱臨床試驗資料 (12)]。

這些數據反映出1976名病人對JARDIANCE的暴露經驗，平均暴露時間為大約23週。病人接受安慰劑(N=995)、JARDIANCE 10 mg (N=999)或JARDIANCE 25 mg (N=977) 每日一次的治療。該族群的平均年齡為56歲，且有3%超過75歲，族群內超過半數(55%)為男性；46%為白人、50%為亞洲人，3%為黑人或非洲裔人。族群內有57%具有超過5年的糖尿病病史，在基準點時族群的平均糖化血色素(HbA_{1c})為8%。基準點時，被認為糖尿病之小血管併發症的事件包括糖尿病腎病變(7%)、視網膜病變(8%)或神經病變(16%)。有91%的病人為腎功能正常或輕度腎功能不全，9%的病人為中度腎功能不全(平均預估腎絲球過濾率為86.8 mL/min/1.73 m²)。

表3 顯示使用JARDIANCE時伴隨出現的常見不良反應(不包括低血糖)，這些不良反應在基準點時並不存在，在JARDIANCE組內的發生率高於安慰劑組，而且在JARDIANCE 10 mg或25 mg組內的發生率高於或等於2%。

表 3 在以安慰劑對照的JARDIANCE 單獨療法或合併療法臨床試驗群中，在JARDIANCE 組發生率≥2%，且高於安慰劑組的不良反應

不良反應	安慰劑 (%) N=995	JARDIANCE 10 mg (%) N=999	JARDIANCE 25 mg (%) N=977
泌尿道感染*	7.6	9.3	7.6
女性生殖道微生物感染*	1.5	5.4	6.4
上呼吸道感染	3.8	3.1	4.0
排尿增加*	1.0	3.4	3.2
血崩異常*	3.4	3.9	2.9
關節痛	2.2	2.4	2.3
男性生殖道微生物感染*	0.4	3.1	1.6
噁心	1.4	2.3	1.1

*試驗預設之不良反應類別，包括(但不限於)：泌尿道感染、尿道口菌尿症、膀胱炎。

†女性生殖道微生物感染包括下列不良反應：外陰陰道炎、陰道感染、外陰炎、外陰陰道念珠菌病、生殖道感染、生殖道念珠菌病、生殖道念珠菌病、生殖道念珠菌病、外陰陰道炎、子宮頸炎、泌尿生殖道念珠菌病、細菌性陰道炎。計算百分比時，均以各組內的女性受試者人數作為分母：安慰劑 (N=481)、JARDIANCE 10 mg (N=443)。

JARDIANCE 25 mg (N=420)。

*試驗預設之不良反應類別，包括(但不限於)：多尿、頻尿及夜尿。

†男性生殖道微生物感染包括下列不良反應：龜頭包皮炎、尿道炎、生殖道念珠菌病、生殖道念珠菌病、念珠菌陰囊炎、陰囊炎、陰囊炎、計算百分比時，均以各組內的男性受試者人數作為分母：安慰劑 (N=514)、JARDIANCE 10 mg (N=556)、JARDIANCE 25 mg (N=557)。

口渴(包括多渴症)在安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內的通報比例分別為0%、1.7%和1.5%。

體液容量減少

JARDIANCE會引起滲透性利尿，進而導致血管內容量減少，以及體液容量減少相關不良反應。涵蓋五項安慰劑對照臨床試驗的統計數據顯示，體液容量減少相關不良反應(如(原發)血壓下降、收

血絲的發生率會上升。

表 5 臨床安慰劑對照試驗中，總體和嚴重低血糖事件的發生率

單獨療法 (24週)	安慰劑 (n=229)	JARDIANCE 10 mg (n=224)	JARDIANCE 25 mg (n=223)
總體 (%)	0.4	0.4	0.4
嚴重 (%)	0	0	0
與Metformin併用 (24週)	安慰劑 + Metformin (n=206)	JARDIANCE 10 mg + Metformin (n=217)	JARDIANCE 25 mg + Metformin (n=214)
總體 (%)	0.5	1.8	1.4
嚴重 (%)	0	0	0
與Metformin + 磺 脲類併用 (24週)	安慰劑 (n=225)	JARDIANCE 10 mg + Metformin + 磺脲類藥物 (n=224)	JARDIANCE 25 mg + Metformin + 磺脲類藥物 (n=217)
總體 (%)	8.4	16.1	11.5
嚴重 (%)	0	0	0
與Pioglitazone + Metformin併用 (24週)	安慰劑 (n=165)	JARDIANCE 10 mg + Pioglitazone + Metformin (n=165)	JARDIANCE 25 mg + Pioglitazone + Metformin (n=168)
總體 (%)	1.8	1.2	2.4
嚴重 (%)	0	0	0
與基礎胰島素 + Metformin併用 (18週)	安慰劑 (n=170)	JARDIANCE 10 mg (n=169)	JARDIANCE 25 mg (n=155)
總體 (%)	20.6	19.5	28.4
嚴重 (%)	0	0	1.3
與MDI胰島素 + Metformin併用 (18週)	安慰劑 (n=188)	JARDIANCE 10 mg (n=186)	JARDIANCE 25 mg (n=189)
總體 (%)	37.2	39.8	41.3
嚴重 (%)	0.5	0.5	0.5

*總體低血糖事件：血漿或血清葡萄糖低於或等於70 mg/dL。

*嚴重低血糖事件：需要協助（無論血糖值為何）。

*安慰劑組：曾接受至少一劑試驗藥物的人。

*最初的18週治療期內不得調整胰島素的劑量。

生殖系統感染

在涵蓋五項安慰劑對照臨床試驗的統計數據中，生殖系統感染（如陰道菌感染、陰道感染、生殖系統真菌感染、外陰陰道念珠菌病，以及外陰炎）的發生率以JARDIANCE治療組高於安慰劑治療組。在隨機分配至安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組的病人中分別為0.9%、4.1%和3.7%。因生殖系統感染而退出試驗的比例，在接受安慰劑治療者中為0%，在接受JARDIANCE 10或25 mg治療者中分別為0.2%。

生殖系統感染在女性病人中的發生率高於男性（參見表3）。在接受JARDIANCE 10 mg（低於0.1%）和JARDIANCE 25 mg（0.1%）治療的男性病人中，包型的發生率高於接受安慰劑治療者（0%）。

泌尿系統感染

果進行研究。

10 藥理特性

10.1 作用機制

Empagliflozin 為一種葡萄糖共同運蛋白2 (SGLT2) 抑制劑。此轉運蛋白負責再吸收由腎球囊濾過回體循環之葡萄糖的主要轉運道。藉由抑制SGLT2，empagliflozin可減少腎臟對已過濾之葡萄糖的再吸收作用，並降低腎臟對葡萄糖再吸收的閾值，藉此增加尿糖排泄量。Empagliflozin 也可降低鈉的再吸收，增加鈉排泄至遠曲小管的程度；這可能會影響多種生理功能，如減緩心臟前負荷及後負荷，以及交感神經活動的向下調節。

10.2 藥效藥理特性

尿糖排泄

治療二型糖尿病病人時，服用一劑empagliflozin後尿糖排泄量會立刻增加，而且每日服用一次25 mg empagliflozin後，效果可維持至4週。治療期結束時，平均排泄量約為78 g/日；若每日服用一次10 mg empagliflozin，則平均排泄量約為64 g/日[參見臨床試驗資料(12)]。從健康受試者口服單劑empagliflozin 10mg、25mg的數據顯示，平均而言，尿糖排泄量增加情形約3天回到基準點。

尿量

在一項為期5日的試驗中，以empagliflozin 25 mg每日一次進行治療時，平均24小時尿量相較於基準點增加的容積於第1天時為341 mL，而第5天時則為135 mL。

心臟生理學

在一項隨機分組、以安慰劑及活性劑對照的交叉試驗中，共有30名健康受試者接受單一劑口服empagliflozin 25 mg、empagliflozin 200 mg（最大劑量的8倍）、mexifloxacin以及安慰劑治療，無論使用25 mg 或 200 mg的empagliflozin，QTc均未延長。

10.3 臨床前安全性資料

致毒性、致突變性、生育力受損

致毒性

已於CD-1小鼠和Wistar大鼠中進行的2年試驗評估本藥的致毒性。Empagliflozin在100、300或700 mg/kg/日（約為最大臨床劑量25 mg所產生之暴露量的72倍）的劑量下不會增加雄性大鼠的腫瘤發生率；在雌性大鼠方面，於700 mg/kg/日（約為最大臨床劑量25 mg所產生之暴露量的42倍）的劑量下，卵巢膿腫及輸卵管炎的病例會顯著增加。Empagliflozin在100、300或1000 mg/kg/日（均相當於最大臨床劑量25 mg暴露量的62 倍）的劑量下不會增加雌性小鼠的腫瘤發生率。在1000 mg/kg/日（約相當於最大臨床劑量25 mg暴露量的45倍）的劑量下，曾在雌性小鼠中觀察到腎小管腺瘤和腎囊腫的病例，這些腫瘤可能與主要存在於雌性小鼠腎臟的代謝途徑有關。

致突變性

體外Ames細菌致突變分析、體外L5178Y tk⁺ 小鼠淋巴瘤細胞分析以及大鼠中的體內微核分析皆顯示，無論經過代謝活化與否，empagliflozin均不具有致突變性及致畸性（clastogenic）。

生育力受損

在最高700 mg/kg/日的劑量下（在雄鼠和雌鼠中均相當於最大臨床劑量25 mg的155倍），empagliflozin接受治療對雄鼠的雄性和雌性大鼠的交配、生殖力或早期胚胎發育皆無影響。

11 藥物動力學特性

吸收

已針對健康受試者與二型糖尿病病人進行研究探討empagliflozin 的藥物動力學，結果並未觀察到兩族群之間存在任何具有臨床意義的差異。在口服後，empagliflozin會在服藥後1.5小時達到最高血漿濃度，之後血漿濃度下降可分為兩階段，其一為迅速分布期（distribution phase），其二為相對緩慢的終止期（terminal phase）。於10 mg empagliflozin每日一次的治療時，穩定狀態平均血漿濃度

涵蓋五項安慰劑對照臨床試驗的統計數據顯示：在接受JARDIANCE治療的病人中，泌尿道感染（如泌尿道感染、無症狀之菌尿症以及膀胱炎）的發生率乃高於安慰劑組（參見表3）。有慢性或復發性泌尿道感染病史的病人，會有較高的機率發生泌尿道感染。因泌尿道感染而中止治療的比例，在安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內分別為0.1%、0.2%和0.1%。泌尿道感染在女性病人中的發生率較高。在按隨機分配至安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組的女性病人中，泌尿道感染的發生率分別為16.6%、18.4%和17.0%。在按隨機分配至安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組的男性病人中，泌尿道感染的發生率分別為3.2%、3.6%和4.1%[參見附錄群體藥學注意事項 (6.5)]。

針對心臟衰竭病人的臨床試驗

EMPEROR-Reduced試驗共納入3726名心室射血分率降低的心臟衰竭病人，而EMPEROR-Preserved試驗共納入5985名心室射血分率正常的心臟衰竭病人。在這兩項試驗中，病人均接受JARDIANCE 10 mg或安慰劑治療。EMPEROR-Reduced與EMPEROR-Preserved統計數據顯示，最常見的不良反應為體液容量減少(empagliflozin 10 mg組發生率為11.4%，安慰劑組發生率為9.7%)。心臟衰竭病人的安全性數據，大致與在第二型糖尿病病人觀察到的一致。

實驗室監測

血清肌酸酐升高及 eGFR 降低

開始使用JARDIANCE治療後，發生血清肌酸酐升高及 eGFR 降低。這些變化之後趨於穩定。在一項以中度腎功能不全病人為對象的試驗中，觀察到較大的平均變化量。在一項長期的心血管結果試驗中，血清肌酸酐升高及 eGFR 降低的情形一般不超過0.1 mg/dL及-9.0 mL/min/1.73 m²。於第四週時，停止治療後數值回復，推測使用JARDIANCE後，急性血液動力學變化在腎功能變化中扮演一定的角色。

低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升

在接受JARDIANCE治療的病人中，曾觀察到低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 出現與劑量有關的上升現象。在接受安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg治療的病人中，LDL-C分別上升2.3%、4.6%和6.5%[參見附錄群體藥學注意事項 (5.1.8)]。平均基準點LDL-C濃度在各治療組之間的範圍為90.3到90.6 mg/dL。

血比容上升

四項安慰劑對照試驗的統計數據顯示，安慰劑組的血比容中位數下降1.3%，而JARDIANCE 10 mg組和25 mg組則上升2.8%。安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內一開始血比容落在參考範圍內的病人中，分別有0.6%、2.7%和3.5%的比例於治療結束時血比容數值超過參考範圍的上限。

8.3 上市後經驗

在JARDIANCE的上市後使用經驗中還曾發現其它的不良反應。由於這些反應是由人數未定的族群自主通報而得，因此一般而言無法準確估計其發生率，或確立其與藥物暴露之間的因果關係。

- 酮酸中毒
- 尿路敗血症與腎盂腎炎
- 會陰部壞疽性筋膜炎(希尼爾氏壞疽)
- 血管性水腫
- 急性腎損傷
- 皮膚反應 (例如皮炎、荨麻疹)

9 過量

若發生JARDIANCE 用藥過量的情形，請立即就診。目前尚未針對血液透析清除empagliflozin的效

下面積 (AUC) 和C_{max}分別為1870 nmol·h/L和259 nmol/L，而給予25 mg empagliflozin每日一次的治療時，則分別為4740 nmol·h/L和687 nmol/L；在治療劑量範圍內，empagliflozin的全身暴露量增幅與劑量成正比，empagliflozin的單劑治療與穩定狀態藥物動力學參數相似，顯示其線性藥物動力學與時間有關。

相較於空腹服藥，攝取高脂肪及高熱量餐食後服用25 mg empagliflozin會使其暴露量略為降低：AUC降低約16%，而C_{max}降低約37%，此趨勢對empagliflozin 藥物動力學的影響未被認為具有臨床意義，empagliflozin可與食物一起服用，亦可空腹服用。

分布

依據群體藥物動力學分析估計，穩定狀態的擬分布體積 (apparent steady-state volume of distribution) 為73.8 L，健康受試者口服¹⁴C-empagliflozin溶液後，紅血球分配率 (partitioning) 約為36.8%，血漿蛋白結合率 (plasma protein binding) 為86.2%。

消除

依據群體藥物動力學分析估計，empagliflozin的擬平均消除半衰期 (apparent terminal elimination half-life) 為12.4小時，擬口服清除率 (apparent oral clearance) 則為10.6 L/小時；每日服用一次後，在血漿AUC方面，穩定期的蓄積率達22%，與empagliflozin 的半衰期一致。

代謝

Empagliflozin的主要代謝物於人類血漿中無法測得，含量最多的代謝物為三種葡萄糖糖酸 (glucuronide) 異構物 (2-O-, 3-O-以及6-O-葡萄糖糖酸)，每種代謝物的全身暴露量均低於總藥物相關劑量的10%；體外試驗顯示，在人體中empagliflozin的主要代謝途徑為經由UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8以及UGT1A9 等尿苷二磷酸-葡萄糖糖酸基轉移酶 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyl transferase) 的葡萄糖糖酸化作用。

排泄

健康受試者口服¹⁴C-empagliflozin溶液後，約95.6%的藥物相關放射性經由糞便 (41.2%) 或尿液 (54.4%) 排除，大部分糞便中測得的藥物相關放射性物質為未發生變化的原形藥 (unchanged parent drug)，而約半數尿液排泄出的藥物相關放射性物質為未發生變化的原形藥。

特定族群

腎功能不全

用於治療輕度 (eGFR: 60到小於90 mL/min/1.73 m²)、中度 (eGFR: 30到小於60 mL/min/1.73 m²)、重度 (eGFR: 小於30 mL/min/1.73 m²) 第二型糖尿病腎功能不全的病人以及因腎衰竭進行透析的病人，empagliflozin的AUC分別較腎功能正常的受試者高約18%、20%、66%以及48%；與腎功能正常的受試者相比，中度腎功能不全與因腎衰竭進行透析的病人，empagliflozin最高血漿濃度是相似的；輕度與中度腎功能不全病人的empagliflozin最高血漿濃度較腎功能正常的受試者高約20%。群體藥物動力學分析顯示empagliflozin的擬口服清除率隨eGFR下降，因而造成藥物暴露量增加。然而，在臨床中以原始劑量給出的該部分empagliflozin以及尿糖排泄量，都會隨著eGFR下降而減少。

肝功能不全

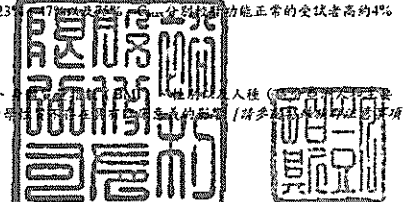
用於治療輕度、中度與重度肝功能不全 (依據Child-Pugh分級判定) 的病人時，empagliflozin的AUC分別較肝功能正常的受試者高約23%、71%及44%，而分別較肝功能正常的受試者高約4%、23%以及48%。

年齡、身體質量指數和種別的影响

群體藥物動力學分析結果顯示，年齡、體重、BMI、種別以及人種 (種別及人種皆以白人為主) 對於empagliflozin的藥物動力學均無顯著影響[參見附錄群體藥學注意事項 (6.5)]。

藥物交互作用

體外藥物交互作用評估

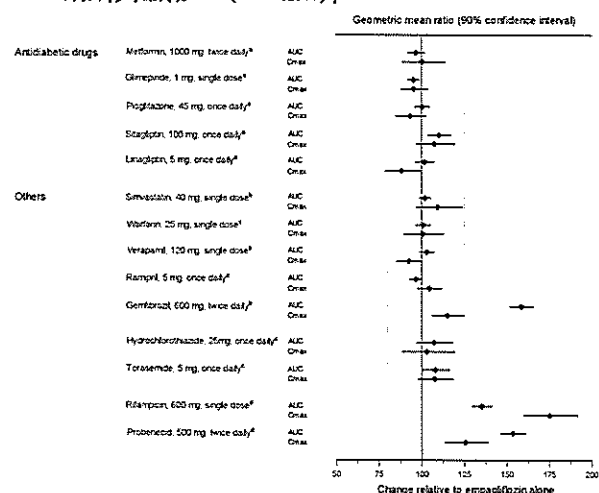


Empagliflozin 不會抑制、去活化或誘發 CYP450 同功酶。體外試驗資料顯示，在人體中 empagliflozin 的主要代謝途徑為經由 UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 以及 UGT2B7 等尿嘧啶嘧啶-葡萄糖苷酶轉移酶的葡萄糖醣基化作用。Empagliflozin 不會抑制 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 以及 UGT2B7。因此，若併用藥物為主要 CYP450 同功酶或 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 以及 UGT2B7 之受質，則不預期 empagliflozin 會對該等藥物產生影響。誘導 UGT（例如由 rifampicin 或任何其他 UGT 誘導劑產生誘導作用）對於 empagliflozin 暴露量所造成的影響仍未曾接受評估。Empagliflozin 為 P-glycoprotein (P-gp) 以及乳癌抗性蛋白 (BCRP) 之受質，然在治療劑量下不會抑制上述排出轉運蛋白 (efflux transporter)。體外藥物交互作用研究顯示，empagliflozin 不太可能與 P-gp 受質藥物產生交互作用；Empagliflozin 為人體吸收轉運蛋白 (uptake transporter) OAT3、OATP1B1 以及 OATP1B3 之受質（不含 OAT1 與 OCT2），臨床相關血漿濃度之 empagliflozin 不會抑制任何上述人體吸收轉運蛋白。因此，併用的藥物如果是上述吸收轉運蛋白之受質，則不預期 empagliflozin 會對這類藥物造成任何影響。

體內藥物交互作用評估

治療健康受試者以及第二型糖尿病病人（有或無併用 hydrochlorothiazide 以及 torsemide）時，無論有無併用 metformin、glimepiride、pioglitazone、sitagliptin、linagliptin、warfarin、verapamil、ramipril 以及 simvastatin，empagliflozin 的藥物動力學皆相似（見圖 1）。在腎功能正常的受試者中，以 empagliflozin 併用 probenecid 會使尿中的 empagliflozin 排泄量下降 30%，但不會對 24 小時的尿糖排泄量造成任何影響。對於腎功能不全病人而言，此觀察結果的相關性仍不明。

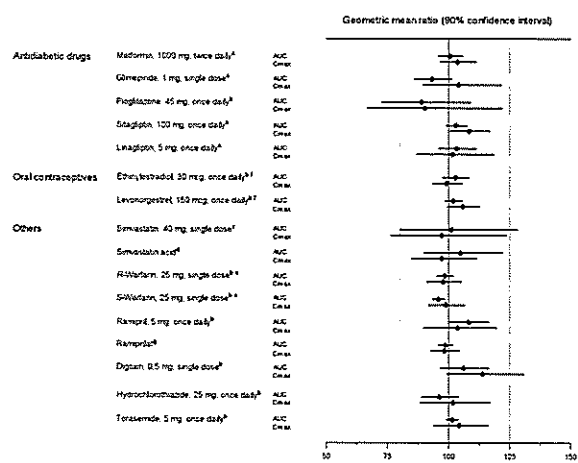
圖 1 各種藥物對 Empagliflozin 藥物動力學的影響，以幾何平均 AUC 與 C_{max} 之比值的 90% 信賴區間表示 [參考值代表 100% (80% - 125%)]



* empagliflozin, 50 mg, 每日一次; * empagliflozin, 25 mg, 早劑量; * empagliflozin, 25 mg, 每日一次; * empagliflozin, 10 mg, 早劑量

治療健康受試者時，empagliflozin 對 metformin、glimepiride、pioglitazone、sitagliptin、linagliptin、warfarin、digoxin、ramipril、simvastatin、hydrochlorothiazide、torsemide 以及口服避孕藥之藥物動力學並無具有臨床相關性的影響（見圖 2）。

圖 2 Empagliflozin 對各種藥物之藥物動力學的影響，以幾何平均 AUC 與 C_{max} 之比值的 90% 信賴區間表示 [參考值代表 100% (80% - 125%)]



* empagliflozin, 50 mg, 每日一次; * empagliflozin, 25 mg, 每日一次; * empagliflozin, 25 mg, 早劑量; * 給予 simvastatin; * 給予 warfarin 消旋混合物 (racemic mixture); * 給予 Microgynon®; * 給予 ramipril

12 臨床試驗資料

12.1 第二型糖尿病病人的血糖控制

已在臨床試驗中對 JARDIANCE 單獨療法以及與 metformin、磺胺基嘧啶類藥物、pioglitazone、linagliptin 及胰島素的合併療法進行研究，過去也曾經在患有輕度或中度腎功能不全的第二型糖尿病病人中研究 JARDIANCE。

相較於安慰劑，第二型糖尿病病人接受 JARDIANCE 治療後，血色素 A1c (HbA1c) 出現下降現象。HbA1c 在 JARDIANCE 組內相較於安慰劑組下降的現象，在按照性別、人種、地理區域、基準點 BMI 以及服用時間所區分出的不同次組中，都可以觀察得到。

單獨療法

總計有 986 名第二型糖尿病病人參與評估 JARDIANCE 單獨療法之療效與安全性的雙盲安慰劑對照臨床試驗。

無法妥善控制血糖且未曾接受治療的第二型糖尿病病人先進入開放標示的安慰劑導入期治療 2 週，導入期結束時，血糖控制仍不佳且 HbA1c 介於 7% 和 10% 之間的病人會隨機分入安慰劑組，empagliflozin 10 mg 組，empagliflozin 25 mg 組或參考比較劑組接受治療。

第 24 週時，相較於安慰劑，每日 JARDIANCE 10 mg 或 25 mg 之治療可使 HbA1c ($p < 0.0001$)、空腹血糖值 (FPG) 與體重產生統計上顯著的下降（見表 6 和圖 3）。

表 6 JARDIANCE 之安慰劑對照單獨療法試驗於第 24 週時的結果

	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg	安慰劑
--	-----------------	-----------------	-----

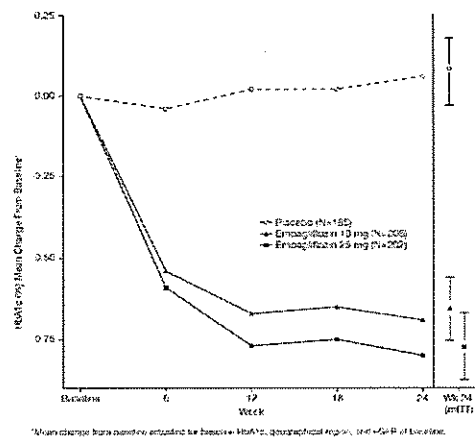
	N=224	N=224	N=228
HbA1c (%) ^a			
基準點 (平均值)	7.9	7.9	7.9
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-0.7	-0.8	0.1
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.7 ^b (-0.9, -0.6)	-0.8 ^b (-1.0, -0.7)	—
達成 HbA1c < 7% 之病人人數 (%)	72 (32%)	88 (44%)	25 (12%)
FPG (mg/dL) ^c			
基準點 (平均值)	153	153	155
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-19	-25	12
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-31 (-37, -26)	-36 (-42, -31)	—
體重			
基準點 (平均值) (kg)	78	78	78
自基準點起之變化百分比 (調整後平均值)	-2.8	-3.2	-0.4
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-2.5 ^b (-3.1, -1.9)	-2.8 ^b (-3.4, -2.2)	—

^a 修改版意圖治療族群，根據第 24 週時缺失的數據時，係採用以缺損值的最後觀察值 (LOCF 法)。第 24 週時，根據機分配合 JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg 和安慰劑組的病人中，分別有 9.4%、9.4% 和 30.7% 的數據是以插補而得。

^b 由 ANCOVA 法得到的 p 值 < 0.0001 (HbA1c: ANCOVA 模型包含基準點 HbA1c、治療、腎功能和地區、體重和 FPG; 模型與 HbA1c 相同，但分別額外包含基準點體重/基準點 FPG。)

^c FPG (mg/dL): JARDIANCE 10 mg 組，n=223; JARDIANCE 25 mg 組，n=223; 安慰劑組，n=226

圖 3 每個時間點（完成者）及第24週時（mITT族群）的調整後平均HbA1c變化 - LOCF法



第24週時，隨機分配至10 mg JARDIANCE組的病人，其收縮壓比安慰劑組在統計上顯著低2.6 mmHg（經安慰劑校正， p 值=0.0231），而隨機分配至25 mg JARDIANCE組的病人則顯著低3.4 mmHg（經安慰劑校正， p 值=0.0028）。

與Metformin的合併療法

總計有 637 名第二型糖尿病病人參與一項評估JARDIANCE 併用metformin時之療效與安全性的隨機雙盲安慰劑對照試驗。經每日劑量1500 mg以上的metformin治療後，仍無法妥善控制病情的第二型糖尿病病人先進入開放標示的安慰劑導入期治療2週，導入期結束時，血糖控制仍不佳且HbA1c介於7和10%之間的病人會隨機分入安慰劑組、empagliflozin 10 mg組或empagliflozin 25 mg組進行治療。第24週時，相較於安慰劑，每日JARDIANCE 10 mg或25 mg之治療可使HbA1c（ $p < 0.0001$ ）、空腹血糖值（FPG）與體重產生統計上顯著的下降（見表7）。

表 7 JARDIANCE併用Metformin之安慰劑對照試驗於第24週時的結果

	JARDIANCE 10 mg + Metformin N=217	JARDIANCE 25 mg + Metformin N=213	安慰劑 + Metformin N=207
HbA1c (%)			
基準點 (平均值)	7.9	7.9	7.9
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-0.7	-0.8	-0.1
與安慰劑 + metformin 之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.6 ^a (-0.7, -0.4)	-0.6 ^a (-0.8, -0.5)	—
達成HbA1c < 7%之病人數 (%)	75 (38%)	74 (35%)	33 (13%)
FPG (mg/dL)			
基準點 (平均值)	155	149	156
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-20	-22	6
與安慰劑之差異 + metformin (調整後平均值)	-26	-29	—

17

表 9 JARDIANCE併用Metformin及磺胺尿素類藥物之安慰劑對照試驗於第24週時的結果

	JARDIANCE 10 mg + Metformin + SU N=225	JARDIANCE 25 mg + Metformin + SU N=216	安慰劑 + Metformin + SU N=225
HbA1c (%)			
基準點 (平均值)	8.1	8.1	8.2
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-0.8	-0.8	-0.2
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.6 ^a (-0.8, -0.5)	-0.6 ^a (-0.7, -0.4)	—
達成HbA1c < 7%之病人數 (%)	55 (26%)	65 (32%)	20 (9%)
FPG (mg/dL)			
基準點 (平均值)	151	156	152
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-23	-23	6
與安慰劑之差異 (調整後平均值)	-29	-29	—
體重			
基準點 (平均值) (kg)	77	78	76
自基準點起之變化百分比 (調整後平均值)	-2.9	-3.2	-0.5
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-2.4 ^a (-3.0, -1.8)	-2.7 ^a (-3.3, -2.1)	—

^a經安慰劑治療後，第24週時失蹤的數據時，係採用試驗期間的最後觀察值（LOCF法）。第24週時，隨機分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg或安慰劑組的病人中，分別有17.8%、16.7%和25.3%的數據是以插補而得。

^b由ANCOVA法得到的 p 值 < 0.0001 （HbA1c：ANCOVA模型包含基準點HbA1c、治療、腎功能、地區、體重和FPG；模型與HbA1c相同，但分別額外包含基準點體重/基準點FPG。）

FPG (mg/dL)：JARDIANCE 10 mg組， $n=225$ ；JARDIANCE 25 mg組， $n=215$ ；安慰劑組， $n=224$

併用Insulin作為Metformin療法的輔助用藥

在一項686名第二型糖尿病病人曾參加的雙盲、活性對照試驗中，評估JARDIANCE 10 mg或25 mg併用insulin 5 mg與個別成分單用時的療效及安全性。

服用metformin（至少1500 mg/天）仍無法妥善控制病情的第二型糖尿病病人，經2週的單盲安慰劑導入期之後，仍無法妥善控制病情且HbA1c落在7和10%之間的病人，以1:1:1的比例隨機分配至5組活性治療組的其中一組：JARDIANCE 10 mg或25 mg、insulin 5 mg，或insulin 5 mg與JARDIANCE 10 mg或25 mg組成的固定劑量複方。

第24週時，JARDIANCE 10 mg/日或25 mg/日併用insulin 5 mg/日的治療組，相較於個別成分單用治療，在HbA1c（ $p < 0.0001$ ）和FPG（ $p < 0.001$ ）均有統計上顯著的改善。與insulin 5 mg治療相比，JARDIANCE/insulin 25 mg/5 mg或JARDIANCE/insulin 10 mg/5 mg的治療組體重亦可達到統計上顯著的下降在JARDIANCE單用組，體重則無統計上顯著差異。

與活性治療組Glimepiride併用Metformin之對照比較性研究

總計有 1545 名經metformin治療後無法妥善控制病情的第二型糖尿病病人參與一項評估JARDIANCE 之療效的雙盲glimepiride 對照試驗。

經2週後血糖控制仍不佳且HbA1c介於7和10%之間的病人會隨機分入glimepiride 組或JARDIANCE 25 mg組進行治療。

第52週時，JARDIANCE 25 mg和glimepiride都使HbA1c和FPG下降（見表10、圖4）。JARDIANCE 25 mg和glimepiride組在效果大小觀察值上的差異均未滿足0.3%的預設非劣性臨界值。Glimepiride的每日平均劑量為 2.7 mg，而在美國的最大核准劑量為8 mg/日。

表 10 無法以Metformin妥善控制病情之病人併用JARDIANCE或併用Glimepiride作為治療藥物的活性對照試驗於第52週時的比較結果

	JARDIANCE 25 mg + Metformin N=765	Glimepiride + Metformin N=788
HbA1c (%)		
基準點 (平均值)	7.9	7.9
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-0.7	-0.7
與glimepiride之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.07 ^a (-0.15, 0.01)	—
FPG (mg/dL)		

19

體重			
基準點 (平均值) (kg)	82	82	80
自基準點起之變化百分比 (調整後平均值)	-2.5	-2.9	-0.5
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-2.0 ^a (-2.6, -1.4)	-2.5 ^a (-3.1, -1.9)	—

^a經安慰劑治療後，第24週時失蹤的數據時，係採用試驗期間的最後觀察值（LOCF法）。第24週時，隨機分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg或安慰劑組的病人中，分別有9.7%、14.1%和24.6%的數據是以插補而得。

^b由ANCOVA法得到的 p 值 < 0.0001 （HbA1c：ANCOVA模型包含基準點HbA1c、治療、腎功能、地區、體重和FPG；模型與HbA1c相同，但分別額外包含基準點體重/基準點FPG。）

FPG (mg/dL)：JARDIANCE 10 mg組， $n=216$ ；JARDIANCE 25 mg組， $n=213$ ；安慰劑組， $n=207$

第24週時，JARDIANCE 10 mg組的收縮壓比安慰劑組在統計上顯著低4.1 mmHg（經安慰劑校正， p 值 < 0.0001 ），而JARDIANCE 25 mg組則顯著低4.8 mmHg（經安慰劑校正， p 值 < 0.0001 ）。

併用Metformin的合併療法

總計有1364名第二型糖尿病病人參與一項評估JARDIANCE併用metformin作為初始治療或使用相應單方治療之療效與安全性的隨機雙盲活性對照試驗。

未經治療且血糖控制不佳的第二型糖尿病病人先進入開放標示的安慰劑導入期治療2週，導入期結束時，血糖控制仍不佳且HbA1c介於7和10%之間的病人會隨機分入8個活性治療組之一：JARDIANCE 10 mg或25 mg；metformin 1000mg或2000mg；JARDIANCE 10 mg併用metformin 1000 mg或2000 mg；或JARDIANCE 25 mg併用metformin 1000mg或2000mg。

第24週時，相較於使用單方治療，JARDIANCE併用metformin的初始治療可使HbA1c（ p 值 < 0.01 ）產生統計上顯著的下降（見表8）。

表 8 JARDIANCE與Metformin併用或各別使用作為初始療法之比較試驗於第24週時的血糖指數

	JARDIANCE 10 mg + Metformin 1000 mg ^a N=161	JARDIANCE 10 mg + Metformin 2000 mg ^a N=167	JARDIANCE 25 mg + Metformin 1000 mg ^a N=165	JARDIANCE 25 mg + Metformin 2000 mg ^a N=169	JARDIANCE 10 mg N=169	JARDIANCE 25 mg N=163	Metformin 1000 mg ^a N=167	Metformin 2000 mg ^a N=162
HbA1c (%)								
基準點 (平均值)	8.7	8.7	8.8	8.7	8.6	8.9	8.7	8.6
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-2.0	-2.1	-1.9	-2.1	-1.4	-1.4	-1.2	-1.8
與JARDIANCE之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.6 ^b (-0.9, -0.4)	-0.7 ^b (-1.0, -0.5)	-0.6 ^b (-0.8, -0.3)	-0.7 ^b (-1.0, -0.5)	—	—	—	—
與metformin之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.8 ^b (-1.0, -0.6)	-0.3 ^b (-0.6, -0.1)	-0.8 ^b (-1.0, -0.5)	-0.3 ^b (-0.6, -0.1)	—	—	—	—

^aMetformin每日服用兩次之每日總劑量

^b p -value ≤ 0.002 （意向性分析[觀察的]與MIMRAM模型包含治療、腎功能、地區、體重、FPG以及HbA1c基準值）

^c p -value ≤ 0.0056 （意向性分析[觀察的]與MIMRAM模型包含治療、腎功能、地區、體重、FPG以及HbA1c基準值）

併用Metformin 與磺胺尿素類藥物的合併療法

總計有 666 名第二型糖尿病病人參與一項評估JARDIANCE 併用metformin以及磺胺尿素類藥物時之療效與安全性的隨機雙盲安慰劑對照試驗。

接受每日劑量至少1500 mg的metformin與磺胺尿素類藥物治療後，仍無法妥善控制病情的第二型糖尿病病人先進入開放標示的安慰劑導入期治療2週，導入期結束時，血糖控制仍不佳且HbA1c介於7和10%之間的病人會隨機分入安慰劑組、empagliflozin 10 mg組或empagliflozin 25 mg組進行治療。相較於安慰劑，每日JARDIANCE 10 mg或25 mg之治療可使HbA1c（ p 值 < 0.0001 ）、空腹血糖值（FPG）與體重產生統計上顯著的下降（見表9）。

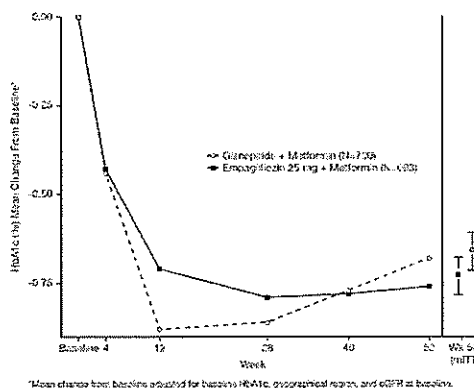
基準點 (平均值)	150	150
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-19	-9
與glimepiride之差異 (調整後平均值)	-11	—

^a經安慰劑治療後，第52週時失蹤的數據時，係採用試驗期間的最後觀察值（LOCF法）。第52週時，隨機分配至JARDIANCE 25 mg和glimepiride組的病人中，分別有15.3%和21.9%的數據是以插補而得。

^b併用，ANCOVA模型 p 值 < 0.0001 （HbA1c：ANCOVA模型包含基準點HbA1c、治療、腎功能、地區、體重和FPG；模型與HbA1c相同，但分別額外包含基準點體重/基準點FPG。）

FPG (mg/dL)：JARDIANCE 25 mg， $n=764$ ；glimepiride， $n=779$

圖 4 每個時間點（完成者）及第52週時（mITT族群）的調整後平均HbA1c變化 - LOCF法



第52週時，收縮壓相較於基準點的調整後平均變化為-3.6 mmHg，而glimepiride組則為2.2 mmHg。兩組的收縮壓變化達到統計顯著差異（ p 值 < 0.0001 ）。

第104週時，HbA1c相較於基準點的調整後平均變化在JARDIANCE 25 mg組內為-0.75%，在glimepiride組內為-0.66%，調整後平均治療差異為0.09%，97.5%信賴區間為（-0.32%，0.15%）（不含預設的不劣性邊界0.3%）。Glimepiride平均每日劑量為2.7 mg，而美國的最大核准劑量為8 mg。第104週的分析納入了含及不含併用血糖治療藥物的數據，以及非治療期間的數據。在四診中未提供任何資訊的病人，其缺失數據係以觀察到的非治療期間數據推估而得。在此項多重推估分析中，JARDIANCE 25 mg組有13.9%的數據是由推估而得，而glimepiride組則為12.9%。

第104週時，觀察體重前後的變化（相較於基準點，JARDIANCE 25 mg組和glimepiride組比較，呈現統計顯著差異（JARDIANCE 25 mg組為-2.5%，glimepiride組為-1.8%）；ANCOVA-LOCF， p 值 < 0.0001 ）。



併用pioglitazone合併療法 (有或無metformin)

總計有 498 名第二型糖尿病病人參與一項評估JARDIANCE 併用pioglitazone (有或無metformin) 之療效與安全性的雙盲安慰劑對照試驗。
接受每日劑量1500 mg以上的metformin與每日劑量30 mg以上的pioglitazone 治療後，仍無法妥善控制病情的第二型糖尿病病人先進入開放標示的安慰劑導入期治療2週，導入期後血糖控制仍不佳且HbA1c介於7%和10%之間之病人會隨機分入安慰劑組、JARDIANCE 10 mg組或JARDIANCE 25 mg組進行治療。
相較於安慰劑，每日JARDIANCE 10 mg或25 mg之治療可使HbA1c (p值<0.0001)、FPG和體重產生統計上顯著的下降 (見表11)。

表 11 JARDIANCE併用Pioglitazone之安慰劑對照試驗結果

	JARDIANCE 10 mg + Pioglitazone N=165	JARDIANCE 25 mg + Pioglitazone N=168	安慰劑 + Pioglitazone N=165
HbA1c (%)^a			
基準點 (平均)	8.1	8.1	8.2
自基準點起之變化 (調整後平均)	-0.6	-0.7	-0.1
與安慰劑之差異 + pioglitazone (調整後平均) (95% CI)	-0.5 ^b (-0.7, -0.3)	-0.6 ^b (-0.8, -0.4)	—
達成HbA1c <7%之病人人數 (%)	36 (24%)	48 (30%)	12 (8%)
FPG (mg/dL)^c			
基準點 (平均)	152	152	152
自基準點起之變化 (調整後平均)	-17	-22	7
與安慰劑之差異 + pioglitazone (調整後平均) (97.5% CI)	-23 ^b (-31.8, -15.2)	-38 ^b (-36.7, -20.2)	—
體重			
基準點平均 (kg)	78	79	78
自基準點起之變化百分比 (調整後平均) (95% CI)	-2.0	-1.8	0.6
與安慰劑之差異 (調整後平均) (95% CI)	-2.6 ^b (-3.4, -1.8)	-2.4 ^b (-3.2, -1.6)	—

^a修改版圖治療群，根據第24週時缺少的數據時，係採用試驗期間的最後觀察值 (LOCF法)。第24週時，被隨機分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg和安慰劑組的病人中，分別有10.9%、8.3%和20.6%的數據是以插補而得。

^b由ANCOVA法得到的p值<0.0001 (HbA1c: ANCOVA模型包含基準點HbA1c、治療、腎功能、地區和背景用藥；體重和FPG: 模型包含HbA1c相同，但分別額外包含基準點體重/基準點FPG。)。

^cFPG (mg/dL): JARDIANCE 10 mg組，n=163

併用胰島素之併用療法 (有或無Metformin及或磺脲類藥物)

總計有 494 名經胰島素或胰島素併用口服藥物治療後，無法妥善控制病情的第二型糖尿病病人參與一項評估JARDIANCE 在78週期間作為胰島素併用治療藥物所得療效的雙盲安慰劑對照試驗。
病人先進入開放標示的安慰劑導入期接受基礎胰島素 (例如insulin glargine、insulin detemir或NPH insulin) 治療2週 (有或無Metformin及/或磺脲類藥物作為背景治療)，安慰劑調整期期間血糖未妥善控制的病人則另行隨機分入JARDIANCE 10 mg組、JARDIANCE 25 mg組或安慰劑組進行治療；病人於招募、安慰劑調整期或治療的最初18週持續接受固定劑量的胰島素治療；在其餘的60 週，可調整胰島素劑量。JARDIANCE 10 mg、25 mg和安慰劑組的平均每日胰島素總劑量分別為45 IU、48 IU和48 IU。
相較於安慰劑，JARDIANCE併用胰島素 (有或無Metformin及/或磺脲類藥物作為背景治療) 在治療18週和78週後，可使HbA1c與FPG產生統計上顯著的降幅 (見表12)。相較於安慰劑，JARDIANCE 10 mg或25 mg每日一次也會產生統計上顯著較大的體重下降百分比。

21

表 12 JARDIANCE併用胰島素之安慰劑對照試驗於第18和第78週時的結果

	18 週 (固定胰島素劑量)		78 週 (第18週後可調整胰島素劑量)		
	JARDIANCE CE 10 mg + 胰島素 N=169	JARDIANCE CE 25 mg + 胰島素 N=165	安慰劑 + 胰島素 N=170	JARDIANCE CE 10 mg + 胰島素 N=169	JARDIANCE CE 25 mg + 胰島素 N=155
HbA1c (%)^a					
基準點 (平均)	8.3	8.3	8.2	8.3	8.2
自基準點起之變化 (調整後平均)	-0.6	-0.7	0	-0.4	-0.6
與安慰劑之差異 (調整後平均) (97.5% CI)	-0.6 ^b (-0.8, -0.4)	-0.7 ^b (-0.9, -0.5)	—	-0.5 ^b (-0.7, -0.3)	-0.6 ^b (-0.9, -0.3)
達成HbA1c <7%之病人 (%)	18.0	19.5	5.5	12.0	17.5
FPG (mg/dL)					
基準點 (平均)	138	146	142	138	146
自基準點起之變化 (調整後平均) (SE)	-17.9 (3.2)	-19.1 (3.3)	10.4 (3.1)	-10.1 (3.2)	-15.2 (3.4)
與安慰劑之差異 (調整後平均) (95% CI)	-28.2 ^c (-37.0, -19.5)	-29.5 ^c (-38.4, -20.6)	—	-12.9 ^c (-21.9, -3.9)	-17.9 ^c (-27.0, -8.8)
體重					
基準點平均 (kg)	92	95	90	92	95
自基準點起之變化百分比 (調整後平均) (95% CI)	-1.8	-1.4	-0.1	-2.4	-2.4
與安慰劑之差異 (調整後平均) (95% CI)	-1.7 ^b (-3.0, -0.5)	-1.3 ^b (-2.5, -0.1)	—	-3.0 ^b (-4.4, -1.7)	-3.0 ^b (-4.4, -1.6)

^a修改版圖治療群，根據第18和第78週時缺少的數據時，係採用試驗期間的最後觀察值 (LOCF法)。第18週時，被隨機分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg和安慰劑組的病人中，分別有21.3%、30.3%和21.8%的數據是以插補而得。第78週時，被隨機分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg和安慰劑組的病人中，分別有32.5%、38.1%和42.4%的數據是以插補而得。

^b由ANCOVA法得到的p值<0.0001 (HbA1c: ANCOVA模型包含基準點HbA1c、治療、地區、FPG: MMRM模型包含基準點FPG、基準點HbA1c、治療、地區、FPG、以及FPG和治療的交互作用。體重: MMRM模型包含基準點體重、基準點HbA1c、治療、地區、FPG、以及FPG和治療的交互作用)。

^cp值=0.0049

^dp值=0.0052

^ep值=0.0463

作為MDI胰島素 (有或無Metformin) 的輔助療法之併用

共有563名使用每日多次型 (MDI) 胰島素 (每日總劑量 >60 IU; 單用或併用metformin) 時無法妥善控制血糖的第二型糖尿病病人，曾參加一項雙盲、安慰劑對照試驗，以評估JARDIANCE作為MDI胰島素之輔助療法時於18週期間的療效。
病人在使用MDI胰島素 (有或無metformin背景療法) 時進入一段為期2週的安慰劑導入期，導入期結束後，血糖控制仍不佳的病人被隨機分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg或安慰劑組。病人在進入試驗前、導入期及最初18週治療期間，都持續使用穩定劑量的胰島素。JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg和安慰劑組內，基準點時的平均胰島素每日總劑量分別為88.6 IU、90.4 IU和89.9 IU。
JARDIANCE 10 mg/日或25 mg/日併用MDI胰島素 (有或無metformin) 的療法，在治療18週後可使HbA1c在統計上顯著低於安慰劑組 (參見表13)。

22

表 13 JARDIANCE併用胰島素 (有或無Metformin) 之安慰劑對照試驗於第18週時的結果

	JARDIANCE 10 mg + 胰島素 +/- Metformin N=186	JARDIANCE 25 mg + 胰島素 +/- Metformin N=189	安慰劑 + 胰島素 +/- Metformin N=188
HbA1c (%)^a			
基準點 (平均)	8.4	8.3	8.3
自基準點起之變化 (調整後平均)	-0.9	-1.0	-0.5
與安慰劑之差異 (調整後平均) (95% CI)	-0.4 ^b (-0.6, -0.3)	-0.5 ^b (-0.7, -0.4)	—

^a修改版圖治療群，根據第18週時缺少的數據時，係採用試驗期間的最後觀察值 (LOCF法)。第18週時，被隨機分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg和安慰劑組的病人中，分別有23.7%、22.8%和23.4%的數據是以插補而得。

^b由ANCOVA法得到的p值<0.0001 (HbA1c: ANCOVA模型包含基準點HbA1c、治療、腎功能、地區和背景用藥)。

在一段長達52週的延伸治療期中，可以調整胰島素劑量以達到特定血糖目標。在JARDIANCE 10 mg組和25 mg組內，HbA1c自基準點起之變化從18週到52週均可維持一致。52週後，JARDIANCE 10 mg/日或25 mg/日可使體重的下降百分比在統計上顯著大於安慰劑 (p值<0.0001)。體重自基準點起之平均變化在JARDIANCE 10 mg組內為-1.95 kg，在JARDIANCE 25 mg組內為-2.04 kg。

腎功能不全

總計有 738 名基準點eGFR低於90 mL/min/1.73 m²的第二型糖尿病病人參與雙盲安慰劑對照平行組臨床試驗，此試驗評估JARDIANCE用於患有第二型糖尿病與腎功能不全病人的療效與安全性。試驗族群包含290名輕度腎功能不全 (eGFR 60到低於90 mL/min/1.73 m²)、374名中度腎功能不全 (eGFR 30到低於60 mL/min/1.73 m²) 以及74名重度腎功能不全 (eGFR低於30 mL/min/1.73 m²) 病人。總共194名病人具有30到低於45 mL/min/1.73 m²的基準點eGFR，而180名病人具有45到低於60 mL/min/1.73 m²的基準點eGFR。

第24週時，在JARDIANCE 25 mg治療後，輕至中度腎功能不全病人的HbA1c出現統計上顯著的下降 (見表14)。與安慰劑相較下，JARDIANCE 25 mg 產生的統計上顯著下降現象亦可於輕度(-0.7 (95% CI: -0.9, -0.5)或中度(-0.4 (95% CI: -0.6, -0.3))腎功能不全病人中觀察到，而JARDIANCE 10 mg產生的統計上顯著下降現象則可於輕度(-0.5 (95% CI: -0.7, -0.3))腎功能不全病人中觀察到。當腎功能為輕至中度不全時，JARDIANCE 25 mg的降血糖療效會隨著腎功能下降而降低。第24週時，最小平方平均HbA1c變化在基準點eGFR為60到低於90 mL/min/1.73 m²、45到低於60 mL/min/1.73 m²以及30到低於45 mL/min/1.73 m²的病人中，分別為-0.6%、-0.5%以及-0.2% (請參閱用法用量 (3) 以及特殊族群注意事項 (6.7))。安慰劑方面，第24週時的最小平方平均HbA1c變化在基準點eGFR為60到低於90 mL/min/1.73 m²、45到低於60 mL/min/1.73 m²以及30到低於45 mL/min/1.73 m²的病人中，分別為0.1%、-0.1%以及0.2%。

表 14 患有腎功能不全的第二型糖尿病病人中進行的安慰劑對照試驗，於第24週時 (LOCF) 的結果

	輕度和中度腎功能不全 ^a JARDIANCE 25 mg
HbA1c	
病人人數	n=284
與安慰劑的比較 (調整後平均) (95% CI)	-0.5 ^b (-0.6, -0.4)

^ap值<0.0001 (HbA1c: ANCOVA模型包含基準點HbA1c、治療、腎功能以及背景用藥)

^beGFR為30到低於90 mL/min/1.73 m²、修改版圖治療群，根據第24週時缺少的數據時，係採用試驗期間的最後觀察值 (LOCF法)。第24週時，被隨機分配至JARDIANCE 25 mg和安慰劑組的病人中，分別有24.6%和26.2%的數據是以插補而得。

在重度腎功能不全病人方面，HbA1c和FPG的變化分析顯示JARDIANCE 25 mg的治療效果與安慰劑之間並無差異 (請參閱適應症 (2)、用法用量 (3) 以及特殊族群注意事項 (6.7))。

23

12.2 針對具有動脈粥樣硬化性心血管病之第二型糖尿病病人之心血管試驗結果

EMPA-REG OUTCOME試驗為一項多中心、多國、隨機分組、雙盲及平行組別試驗，旨在針對具有動脈粥樣硬化性心血管疾病的第二型糖尿病病人，比較empagliflozin與安慰劑加於糖尿病及動脈粥樣硬化性心血管疾病的標準照護療法，與其併用時的重大不良心血管事件(MACE)發生風險。在試驗的前12週期間，併用的抗糖尿病藥物應維持穩定，之後，即可依據試驗主持人的判斷，對於抗糖尿病及抗動脈粥樣硬化的療法進行調整，以確保能夠依照這些疾病的標準照護療法來治療受試者。本試驗共有7020名病人接受治療(empagliflozin 10 mg = 2345; empagliflozin 25 mg = 2342; 安慰劑 = 2333)並接受中位數為3.1年的追蹤。大約72%受試族群為白種人、22%為亞洲人、5%為黑人。平均年齡為65歲，男性佔72%。

試驗基準點時所有受試者的第二型糖尿病皆未獲有效控制(HbA1c ≥ 7%)。基準點時的HbA1c平均值为8.1%，而且57%的受試者已罹患糖尿病超過10年。在此項試驗中，分別約有31%、22%與20%的受試者向試驗主持人報告曾有神經病變、視網膜病變與腎病變史。eGFR平均值为74 mL/min/1.73 m²。基準點時，病人接受一種(-30%)或更多種(-70%)的抗糖尿病藥物治療，包括metformin (74%)、胰島素(48%)、磺脲類藥物(43%)。

基準點時所有病人皆有確切的動脈粥樣硬化性心血管病，包括一種(82%)或多種(18%)以下疾病：經證實的冠狀動脈疾病(76%)、中風(23%)或周邊動脈疾病(21%)。在基準點時收縮壓平均值为136 mmHg、舒張壓平均值为76 mmHg、低密度脂蛋白(LDL)平均值为86 mg/dL、高密度脂蛋白(HDL)平均值为44 mg/dL，而尿蛋白/肌酐比值(UACR)平均值为175 mg/g。在基準點時約有81%病人接受腎素-血管收縮素系統抑制劑，65%接受乙型交感神經阻斷劑、43%接受利尿劑、77%接受司比坦類藥物，86%接受抗血小板劑(大部分為阿司匹靈)治療。

EMPA-REG OUTCOME試驗的主要評估指標為首次發生重大不良心臟事件(MACE)的時間。重大不良心臟事件的定義為發生心血管原因死亡或發生非致命性心肌梗塞(MI)或非致命性中風。統計分析計畫已預先指明將10與25 mg劑量合併分析。針對預先指明的風險隨時間1.5，使用Cox比例風險模型來確定在重大不良心臟事件之風險比(hazard ratio)上的不劣性，以及若證明不劣性，則確定在重大不良心臟事件上的優越性。使用分層檢定策略來控制多重檢定的第一型錯誤。
JARDIANCE可顯著降低首次發生心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之主要綜合評估指標的風險(HR: 0.86; 95%CI: 0.74, 0.99)。此治療效果係由隨機分配至empagliflozin組之受試者的心血管死亡風險顯著降低所致(HR: 0.62; 95%CI: 0.49, 0.77)，而非致命性心肌梗塞或非致命性中風的風險則無變化 (參見表15以及圖5和圖6)。10 mg和25 mg empagliflozin劑量組個別的结果與兩劑量合併的結果一致。

表 15 主要綜合評估指標與個別綜合指標的治療效果^a

	安慰劑 N=2333	empagliflozin N=4687	相對於安慰劑的風險比 (95% CI)
心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之綜合指標(首次發生的時間)	282 (12.1%)	490 (10.5%)	0.86 (0.74, 0.99)
非致命性心肌梗塞 ^b	121 (5.2%)	213 (4.5%)	0.87 (0.70, 1.09)
非致命性中風 ^c	60 (2.6%)	150 (3.2%)	1.24 (0.92, 1.67)
心血管原因死亡 ^d	137 (5.9%)	172 (3.7%)	0.62 (0.49, 0.77)

^a接受治療者資料係根據至少一劑試驗藥物之受試者

^b缺血性MI (雙眼) 為0.04

^c事件數

24

圖5 首次重大不良心血管事件的累積發生率估計值

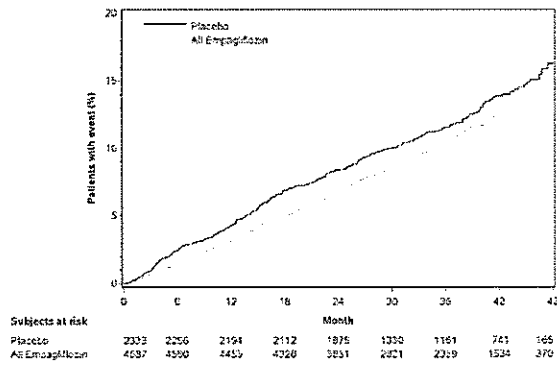
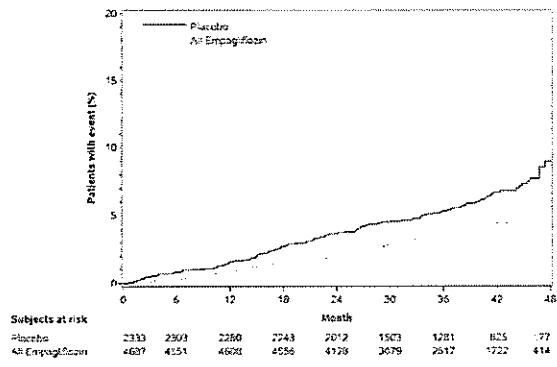


圖6 心血管原因死亡的累積發生率估計值



就心血管原因死亡而言，empagliflozin對於各個主要人口統計與疾病子群的療效一致，包括eGFR為30到低於45 mL/min/1.73 m²的病人(Jardiance治療組381名，安慰劑189名)，在此試驗中，99.2%的受試者皆有存活狀態資料。在EMPA-REG OUTCOME試驗期間，總共記錄463例死亡個例。這些死亡個例大部分被歸於心血管原因死亡，非心血管原因死亡僅佔小部分，且治療組之間的狀況相近(接受empagliflozin治療者為2.1%，接受安慰劑治療者為2.4%)。

圖7 至首次發生主要複合試驗指標心血管原因死亡或因心臟衰竭住院經過時間

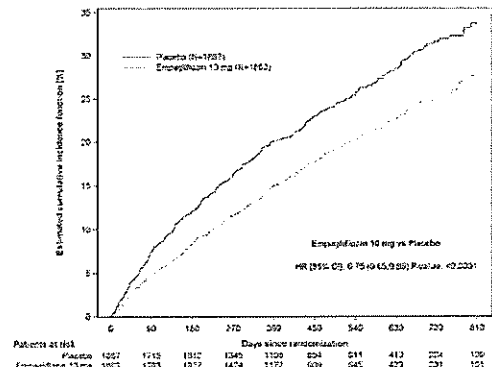
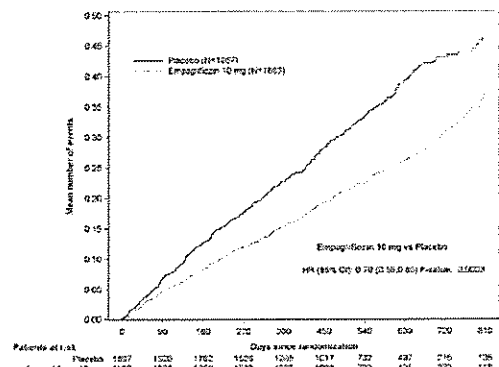


圖8 至(首次與復發)發生因心臟衰竭住院經過時間



12.3 心室射血分率降低的心臟衰竭

EMPEROR-Reduced為一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，以患有慢性心臟衰竭(紐約心臟協會[NYHA]功能等級第II-IV級)、心室射血分率降低(左心室射血分率[LVEF]為40%以下)的病人為對象，評估每日使用一次JARDIANCE 10 mg，做為心臟衰竭標準治療精確性的安全性和療效。

在3730位病人中，1863位隨機分配接受 JARDIANCE 10 mg，另外 1867 位則是接受安慰劑，之後接受中位數為 16 個月的追蹤。試驗族群平均年齡為 67 歲(範圍：25 至 94 歲)，其中 76% 為男性、24% 為女性，並有 27% 受試者年滿 75 歲，約 71% 的試驗族群為白人、18% 為亞洲人且 7% 為黑人或非裔美國人。基線時，半數病人患有第二型糖尿病。

隨機分配時，75% 的病人屬 NYHA 第 II 級、24% 屬第 III 級、0.5% 屬第 IV 級，LVEF 平均值为 28%，基線時 eGFR 平均值为 62 mL/min/1.73 m²，尿白蛋白-肌酐比值(UACR)為 22 mg/g，約半數(52%) 病人的 eGFR 為 ≥60 mL/min/1.73 m²，24% 為 eGFR 45 至 <60 mL/min/1.73 m²，19% 為 eGFR 30 至 <45 mL/min/1.73 m²，並有 5% 為 eGFR 20 至 <30 mL/min/1.73 m²。

基線時有 88% 的病人接受血管收縮素轉換酶(ACE) 抑制剂、血管收縮素受體阻断劑(ARB) 或血管收縮素受體-腦啡肽酶抑制剂(ARNI)治療，95% 接受 β-交感神經阻断劑，71% 接受礦物質皮質的受體拮抗劑(MRA)，並有 95% 接受利尿劑。

主要試驗指標為至首次發生心血管原因死亡(CV)或因心臟衰竭住院(HHF)經過時間，(首次與復發) HHF 發生率及 eGFR(CKD-EPI) 自基線發生率變化為關鍵次要試驗指標。

在降低主要複合試驗指標心血管原因死亡或因心臟衰竭住院的效果上，JARDIANCE 優於安慰劑(主要透過降低因心臟衰竭住院的發生)。JARDIANCE 可顯著降低(首次與復發) HHF 發生的風險，同時顯著減緩 eGFR 下降(請見表 16 以及圖 7、圖 8)。

表 16 對主要複合試驗指標、其個別項目及關鍵次要試驗指標的治療效果

	安慰劑 N=1867	JARDIANCE 10 mg N=1863	風險比 vs 安慰 (95% CI)	p 值
病人數 (%)				
主要複合試驗指標：心血管原因死亡或因心臟衰竭住院 (至首次發生事件所經過時間) ^a	462 (24.7%)	361 (19.4%)	0.75 (0.65-0.86)	<0.0001
心血管原因死亡 ^b	202 (10.8%)	187 (10.0%)	0.92 (0.75, 1.12)	0.4113
因心臟衰竭住院(第一次發生) ^b	342 (18.3%)	246 (13.2%)	0.69 (0.59, 0.81)	<0.0001
事件數				
因心臟衰竭住院 (第一次與復發) ^a	553	388	0.70 (0.58, 0.85)	0.0003
降速率 (mL/min/1.73 m ² /年)				
eGFR(CKD-EPI) ₀ 斜率 ^c	-2.28	-0.55	1.73 (0.67, 2.80)	<0.0001

eGFR：根據肌酐清除率；CKD-EPI：慢性腎臟病流行病學合作組織公式。
^a由於進行一項期中分析，因此將族群兩側 95.04% 信賴區間，對應於 p 值低於 0.049% 之顯著水準，CV 死亡及 HHF 事件均由一組獨立臨床事件委員會進行裁定，並根據隨機分配結果進行分析。
^b未對第一型糖尿病進行控制。
^c根據計數模型進行分析，採用兩側 99.9% 信賴區間，對應於 p 值低於 0.001 之顯著水準，eGFR 斜率係根據治療整合進行分析。

預先定義之次族群(包括心臟衰竭，伴隨或未伴隨第二型糖尿病的病人)在主要複合試驗指標結果上基本呈現一致(請見圖 9)。

圖 9 主要複合終點(心血管死亡及因心臟衰竭住院)療效族群分析(EMPEROR-Reduced)

Population Group	N with event / N analyzed Empagliflozin 10 mg vs Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	Interaction p-value	Empagliflozin 10 mg better	Placebo better
Overall	361/1863 vs 462/1867	0.75 (0.65-0.86)		Yes	No
Diagnosis at baseline			0.5960		
Diabetic	270/1357 vs 342/1712	0.72 (0.60-0.87)		Yes	No
Non-diabetic	91/106 vs 120/105	0.78 (0.54-1.12)		Yes	No
Age			0.6029		
< 65	126/617 vs 159/742	0.71 (0.57-0.88)		Yes	No
≥ 65	235/1246 vs 303/1121	0.78 (0.66-0.93)		Yes	No
Sex			0.2617		
Male	234/1147 vs 303/1141	0.82 (0.69-0.98)		Yes	No
Female	127/716 vs 159/720	0.69 (0.44-1.07)		Yes	No
Race			0.3632		
White	264/1329 vs 342/1712	0.88 (0.75-1.04)		Yes	No
Black or African American	74/172 vs 102/154	0.45 (0.28-0.72)		Yes	No
Asian	63/212 vs 91/212	0.31 (0.14-0.72)		Yes	No
Other including mixed race	57/211 vs 146/203	0.41 (0.21-0.74)		Yes	No
Region			0.1634		
< 65	235/1246 vs 303/1121	0.73 (0.59-0.92)		Yes	No
≥ 65	126/617 vs 159/742	0.69 (0.44-1.07)		Yes	No
eGFR at baseline			0.2510		
≥ 60	91/459 vs 120/459	0.82 (0.66-1.02)		Yes	No
45 to < 60	126/617 vs 159/742	0.70 (0.57-0.88)		Yes	No
30 to < 45	81/409 vs 102/409	0.82 (0.59-1.14)		Yes	No
< 30	24/105 vs 30/105	0.68 (0.42-1.09)		Yes	No
Treatment at baseline			0.2718		
ACE	220/1100 vs 270/1357	0.81 (0.67-0.98)		Yes	No
ARB	145/725 vs 187/926	0.81 (0.66-1.01)		Yes	No
Heart failure phenotype			0.2420		
LVEF < 30% and NTproBNP > median	80/409 vs 102/409	0.72 (0.53-0.97)		Yes	No
LVEF < 30% and NTproBNP ≤ median	156/788 vs 201/788	0.85 (0.70-1.03)		Yes	No
LVEF > 30%	100/500 vs 159/742	0.88 (0.76-1.02)		Yes	No
Excluding use of MRA			0.2945		
Yes	115/587 vs 152/612	0.72 (0.59-0.89)		Yes	No
No	246/1276 vs 310/649	0.75 (0.62-0.90)		Yes	No
Excluding use of ARNI			0.3101		
Yes	210/1050 vs 264/1329	0.77 (0.65-0.92)		Yes	No
No	151/753 vs 102/734	0.64 (0.49-0.83)		Yes	No

LVEF > 30%：包括高於與低於 NTproBNP 中位數者，為符合納入條件，LVEF > 30% 者，NTproBNP 則值必須高於 LVEF ≤ 30% 者，但若過去 12 個月內曾發生 HHF 則不在內。

接受 JARDIANCE 10 mg 治療可顯著降低 eGFR 下降速率，此種治療效果在所有預先定義族群均呈現一致。

12.4 心室射血分率正常的心臟衰竭

EMPEROR-Preserved為一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，以患有慢性心臟衰竭(紐約心臟協會[NYHA]功能等級第II-IV級)、心室射血分率正常(左心室射血分率[LVEF]為40%以上)的病人為對象，評估每日使用一次10克JARDIANCE，做為心臟衰竭標準治療精確性的安全性和療效。

在 5988 名受試者中，2997 人被隨機分派至 JARDIANCE 10 毫克組，2991 人被隨機分派至安慰劑組，並接受 26 個月（中位數）的追蹤。受試者的平均年齡為 72 歲（範圍：22 至 100 歲），55% 為男性，45% 為女性，43% 年滿 75 歲，受試者中白人約佔 76%，亞洲人佔 14%，黑人或非裔美國人佔 4%。

隨機分組時，82% 的病人為 NYHA 第 II 級，18% 為第 III 級，0.3% 為第 IV 級。EMPEROR-Preserved 試驗納入 LVEF <50% (33.1%)、LVEF 50 至 <60% (34.4%) 與 LVEF ≥60% (32.5%) 的病人。基線時，eGFR 平均為 61 mL/min/1.73 m²，尿白蛋白-肌酐比值(UACR)中位數為 21 mg/g。大約半數病人(50%)的 eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²，26% 病人的 eGFR 為 45 至 <60 mL/min/1.73 m²，19% 病人的 eGFR 為 30 至 <45 mL/min/1.73 m²，5% 病人的 eGFR 為 20 至 <30 mL/min/1.73 m²。

基線時，81% 的病人正在接受血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)，或血管收縮素受體-腦啡肽酶抑制劑(ARNI)治療，86% 接受 β 受體阻斷劑，38% 接受硝酸酯類藥物、利尿劑、以及 86% 接受利尿劑。

主要試驗指標為至首次發生心血管原因死亡(CV)或因心臟衰竭住院(HHF) 經過時間。（首次與復發）HHF 的發生及 eGFR(CKD-EPI) 自基線發生後變化的關鍵次要試驗指標。

JARDIANCE 對於心血管原因死亡或因心臟衰竭而住院之主要複合試驗指標風險的降低功效優於安慰劑(主要透過降低因心臟衰竭而住院的發生)，JARDIANCE 可顯著降低發生 HHF (首次與復發) 的風險，同時顯著減緩 eGFR 下降 (請參閱表 16 與圖 10 及 11)。

表 17 對主要複合試驗指標、其個別項目及關鍵次要試驗指標的治療效果

	安慰劑 N=2991	JARDIANCE 10 mg N=2997	風險比 vs 安慰劑 (95% CI)	p 值
病人數 (%)				
主要複合試驗指標：心血管原因死亡或因心臟衰竭住院 (至首次發生事件所經過時間)	511 (17.1%)	415 (13.8%)	0.79 (0.69, 0.90)	0.0003
心血管原因死亡 ^{a,b,c}	244 (8.2%)	219 (7.3%)	0.91 (0.76, 1.09)	0.2951
因心臟衰竭住院 ^{a,c}	352 (11.8%)	259 (8.6%)	0.71 (0.60, 0.83)	<0.0001
事件數				
因心臟衰竭住院 (第一次與復發) ^a	541	407	0.73 (0.61, 0.88)	0.0009
eGFR (CKD-EPI) 斜率 ^d				
	-2.62	-1.25	1.36 (0.86, 1.87)	<0.0001
	基線至 (mL/min/1.73 m ² /年)	治療差異 vs 安慰劑 (99.9% CI)	p 值	

^a 至首次發生事件所經過時間
^b 包含住院後死亡
^c 未對第一型誤差進行控制
^d 如統計檢定程序規定，採用兩側 99.9% 信賴區間，對應於 p 值低於 0.001 之顯著水準。eGFR 斜率係依據治療集合進行分析

圖 10 至首次發生主要複合試驗指標心血管原因死亡或因心臟衰竭住院經過時間

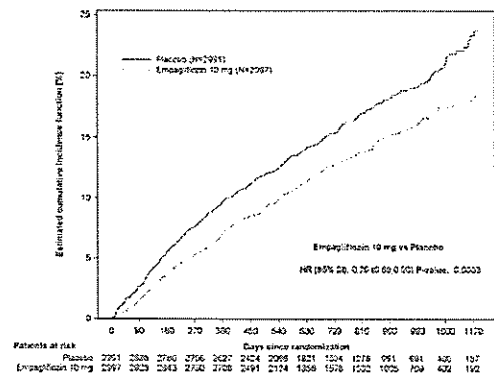
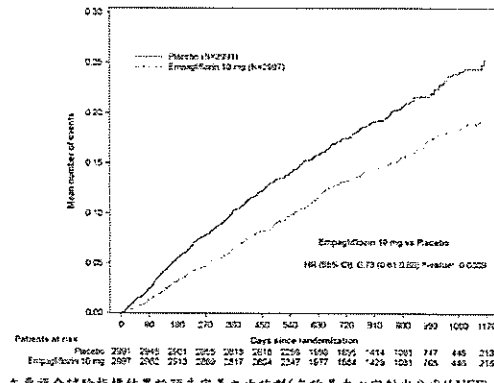
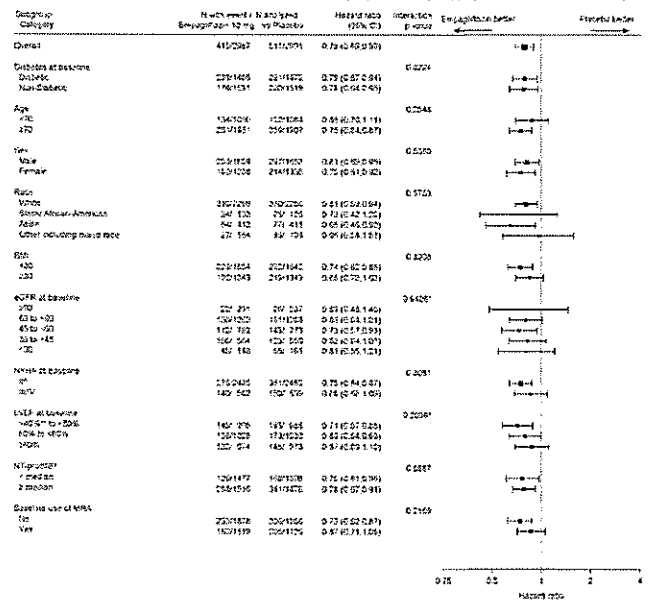


圖 11 至 (首次與復發) 發生因心臟衰竭住院經過時間



主要複合試驗指標結果於預先定義之次族群(無論是在左室室射血分率(LVEF)、糖尿病狀態或腎功能低下至 eGFR 為 20 mL/min/1.73 m²)一致(請見圖 12)。

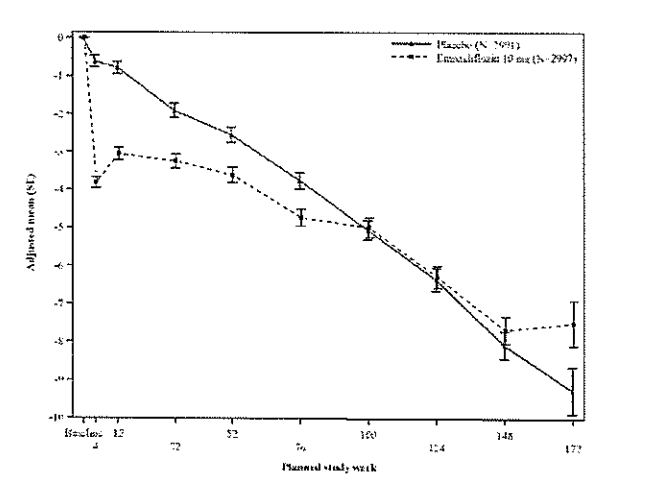
圖 12 主要複合終點 (心血管死亡及因心臟衰竭住院) 療效次族群分析 (EMPEROR-Preserved)



包含 4 個 NYHA 等級的病人
趨勢檢定
包含 2 個 LVEF <40% 的病人

在治療期間，與安慰劑組相較，empagliflozin 組的 eGFR 下降速度較慢 (請參閱圖 13)。以 empagliflozin 10 毫克治療顯著減緩 eGFR 下降，且效果在所有預先定義之次族群皆一致 (請參閱表 16)。接受 empagliflozin 治療的病人，開始時 eGFR 會下降，治療停止後會恢復到基線值。這顯示血液動力學變化在 empagliflozin 對短期 eGFR 的數值變化上扮演一定角色。

圖 13 eGFR 隨時間的變化



*eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m²) MMRM 結果隨時間的變化 - 隨機分組，在不同時間具有數值的病人數 (安慰劑，empagliflozin)：第 4 週 (2910、2931)、第 12 週 (2820、2854)、第 32 週 (2590、2629)、第 52 週 (2457、2474)、第 76 週 (2123、2114)、第 100 週 (1548、1550)、第 124 週 (1091、1122)、第 148 週 (695、686)、第 172 週 (231、243) 與第 196 週 (16、23)。

12.5 Empagliflozin 使用於因急性心臟衰竭而住院且已穩定的病人

已在 530 名因急性心臟衰竭 (33.0% 為新發性心臟衰竭[de novo]、67.0% 為失償慢性心臟衰竭 [decompensated chronic heart failure]) 而住院且已穩定、不論其左室室射血分率(LVEF)的病人中，進行一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗 (EMPULSE)。本試驗評估每天使用一次 empagliflozin 10 mg 作為標準照護療法之輔助療效和安全性，病人於住院期間開始進行治療，並持續 90 天。試驗主要指標為臨床效益，定義為死亡、心臟衰竭事件數 (包括因心臟衰竭住院、心臟衰竭緊急回診和非常性門診回診)，至第一次心臟衰竭事件所經過時間，以及根據新市心功能變異性整體症狀分數 (KCCQ-TSS) 在治療 90 天後和基線相比的變化，並以勝率(win ratio)來評估。基線療法包括血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑/血管收縮素受體阻斷劑/血管收縮素受體-腦啡肽酶抑制劑 (70.0%)、β-交感神經阻斷劑(79.4%) 和利尿劑 (90.6%)。

各有 265 人被隨機分配到 Empagliflozin 10 mg 和安慰劑組，隨後接受 98 天(中位數)的追蹤。試驗病人族群包含 66.2% 的男性和 33.8% 的女性，平均年齡為 68.5 歲 (範圍：22-98 歲)；有 37.2% 的病人年滿 75 歲。有 77.9% 的試驗族群為白人、10.8% 為亞洲人和 10.2% 為黑人/非裔美國人。在隨機分配時，有 2.6% 的病人屬於 NYHA 第 I 級、35.1% 屬於第 II 級、52.6% 屬於第 III 級、9.2% 屬於第 IV 級。且有 45.3% 的病人患有第二型糖尿病。EMPULSE 試驗族群包括 66.8% LVEF ≤40% 的病人，以及 31.9% LVEF >40% 的病人。在基線時，36.6% 病人的預後腎臟球過濾率(eGFR)為 ≥60 mL/min/1.73 m²，22.8% 病人的 eGFR 為 45 至 <60 mL/min/1.73 m²，25.3% 病人的 eGFR 為 30 至 <45 mL/min/1.73 m²，8.3% 病人的 eGFR 為 20 至 <30 mL/min/1.73 m²。

在主要分析中，於各次族群（新發或失償慢性心臟衰竭）內將 empagliflozin 組的每名病人與安慰劑組的每名病人以階層方式進行配對比較，先使用至死亡所經時間，隨後為心臟衰竭事件數、至發生首次心臟衰竭事件所經時間，以及判定心臟衰竭症狀負擔和頻率的 KCCQ-TSS 自基線以來變化≥5 分的差異，比較完後計算各階層的得勝比例，並將 empagliflozin 組的勝場數除以負場數以計算出整體的勝率。與安慰劑相比，使用 empagliflozin 的病人獲得臨床效益的機率高出 36%（勝率 1.36，95% CI 1.09，1.68；p=0.0054）（見表 18）。

表 18 臨床效益所包含之個別項目及其他臨床指標的治療效果

	安慰劑	Empagliflozin 10 mg
病人數	265	265
Empagliflozin 相較於安慰劑的勝率[Empagliflozin 勝/安慰劑勝] (95% CI)		1.36 (1.09, 1.68)
p 值		0.0054
全因性死亡，n (%)	22 (8.3)	11 (4.2)
病人發生心臟衰竭事件 ¹ ，n (%)	39 (14.7)	28 (10.6)
第 90 天時 KCCQ-TSS 自基線以來變化≥5 分的人數 ² ，n (%)	218 (82.4)	232 (87.5)
第 90 天時 KCCQ-TSS ² 自基線的變化，平均值 (SE)	31.63 (1.86)	36.88 (1.83)
心血管死亡，n (%)	13 (4.9)	8 (3.0)
心臟衰竭事件或心血管死亡，n (%)	48 (18.1)	34 (12.8)

KCCQ-TSS=堪薩斯市中心肌病變問卷調查得分數

¹心臟衰竭事件包括因心臟衰竭住院、心臟衰竭緊急回診和非常性門診回診

²無病人接受或停止治療，使用多重比較法修正 KCCQ-TSS 缺失數據。

主要試驗指標的結果在預先定義之次族群（包括新發心臟衰竭、失償慢性心臟衰竭、LVEF 值≤40%或 LVEF>40%值等），大致一致。本試驗的安全性數據與先前已知的 empagliflozin 安全性資料相符。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠 ALU-PVC 鋁箔盒裝。

13.2 效期

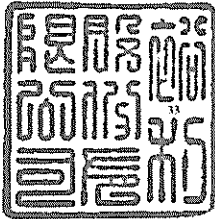
3 年

13.3 儲存條件

請儲存於 30 °C 以下。

13.4 儲存注意事項

請存放於兒童無法取得的安全處所。



14 病人使用須知

酮酸中毒

- 請告知病人酮酸中毒是一種嚴重危及生命的情況，曾有使用 JARDIANCE 出現酮酸中毒的通報案例，有時與疾病或手術相關的其他風險因子有關。
- 請指示病人如果出現符合酮酸中毒的症狀，即使血糖並未上升，請檢測酮酸（如果可行的話）。如果出現酮酸中毒的症狀（包括噁心、嘔吐、腹痛、疲累及呼吸困難），請指示病人停用 JARDIANCE 並立即就醫 [請參閱警語及注意事項 (5.1)]。

體液容量減少

- 告知病人服用 JARDIANCE 可能會發生帶有症狀的低血壓，若病人出現上述症狀，請與開立處方之醫師聯繫 [請參閱警語及注意事項 (5.1.2)]。告知病人脫水可能會增加發生低血壓的風險，請維持足夠的水分攝取。

嚴重泌尿道感染

- 請告知病人可能發生泌尿道感染（可能為嚴重感染），請向病人提供關於泌尿道感染症狀的資訊。
- 請建議病人於出現泌尿道感染症狀時就醫 [請參閱警語及注意事項 (5.1.3)]。

低血糖

- 請告知病人，JARDIANCE 與胰島素促泌劑（例如磺脲類藥物）或胰島素併用時，會增加低血糖的發生風險，因此可能須降低胰島素促泌劑或胰島素的劑量，以減少低血糖的風險 [請參閱警語及注意事項 (5.1.4)]。

會陰部壞疽性前列腺炎（希尼爾氏壞疽）

- 請告知病人，曾有使用思博糖時出現會陰部壞疽性前列腺炎（希尼爾氏壞疽）的病例。建議病人，如果生殖器或其後至直腸區域出現疼痛或壓痛、發紅或腫脹並伴隨發燒超過 38°C 或身體不適，應立即就醫 [請參閱警語及注意事項 (5.1.5)]。

女性的生殖道細菌感染（如外陰陰道炎）

- 請告知女性病人可能發生陰道的真菌感染，並針對陰道真菌感染的症狀和徵象提供相關資訊。
- 請向病人建議治療選項以及就醫時機 [請參閱警語及注意事項 (5.1.6)]。

男性的生殖道細菌感染（如龜頭炎或龜頭包皮炎）

- 請告知男性病人可能發生陰莖的真菌感染（如龜頭炎或龜頭包皮炎），尤其是未割包皮的男性以及慢性和反覆感染者。
- 請針對龜頭炎和龜頭包皮炎的徵象和症狀（陰莖的龜頭或包皮發紅或出現皮疹）向病人提供相關資訊。
- 請向病人建議治療選項以及就醫時機 [請參閱警語及注意事項 (5.1.6)]。

過敏反應

請告知病人曾有使用 JARDIANCE 時出現嚴重過敏反應包括荨麻疹及血管性水腫的通報案例，請告知病人出現皮膚反應或血管性水腫時應立即通報，並且在諮詢醫生前先停用藥物 [請參閱警語及注意事項 (5.1.7)]。

實驗室檢測

- 請告知病人服用 JARDIANCE 時尿液分析中的尿糖升高為正常現象。

懷孕

- 請告知懷孕病人和具有生育能力的病人，以 JARDIANCE 治療可能對胎兒造成風險 [詳見特殊族群注意事項 (6.1)]。請指示病人應在懷孕時儘告知醫師。

哺乳

- 請告知病人，不建議在接受 JARDIANCE 治療期間餵哺母乳 [詳見特殊族群注意事項 (6.2)]。

超過服藥

- 請病人務必依照處方服用 JARDIANCE。應提醒病人，若錯過一劑藥物，請儘速於記起時立即服用，請勿於下一劑時服用雙倍劑量。

製造廠/廠址



Ostenfelder Straße 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany

分包裝廠/廠址

Rottendorf Pharma GmbH

Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Germany

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH

Ingelheim am Rhein, Germany

藥商/地址

台灣百靈佳格倫股份有限公司

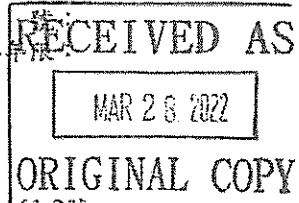
台北市民生東路三段2號12樓

修正日期:2021年11月

核定日期:2022年09月

正本

檔
保存



衛生福利部 函

地址：11561 台北市南港區昆陽街161-2號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)2787-7421

傳真：

電子郵件：

104



台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國111年3月24日

發文字號：衛授食字第1101498117號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證正本及仿單核定本各1份

主旨：貴公司申請「恩排糖膜衣錠10毫克 (Jardiance 10mg Film-Coated Tablets)」(衛部藥輸字第026406號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1101498117)，本部同意，隨函檢還藥品許可證及仿單核定本各1份，請查照。

說明：

一、復貴公司110年9月23日(110)百登字第228號變更登記申請書及111年2月16日(111)百登字第038號函。

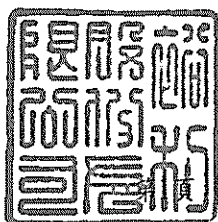
二、核准變更項目：

(一)適應症變更(敘述修訂)：

1、第二型糖尿病：

(1)血糖控制：第二型糖尿病。

(2)預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，JARDIANCE可降低心血管原因死亡的風險。



共2

2、心臟衰竭：JARDIANCE用於紐約心臟學會(NYHA).

二級至第四級及左心室射出分率降低的心臟衰竭成年人，可：

- 降低心血管死亡或心臟衰竭住院風險。
- 減緩預估腎絲球過濾率(eGFR)下降。

(二)本品於仿單適應症加註說明如下：「使用上的限制：

JARDIANCE不建議用於第一型糖尿病病人，其可能會增加這類病人酮酸中毒的風險。」。

(三)用法用量及仿單變更：詳如核定本。 /

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人唐瑞吟聯絡，電話：02-8170-6000#502，電子郵件信箱：jytang961@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
副本：

部長陳時中

(2)減緩預估腎絲球過濾率(eGFR)下降。

(二)本品於仿單適應症加註說明如下：「使用上的限制：JARDIANCE不建議用於第一型糖尿病病人，其可能會增加這類病人酮酸中毒的風險。對於eGFR低於30mL/min/1.73m²的第二型糖尿病成人病人，不建議使用JARDIANCE改善其血糖控制。根據其作用機轉，JARDIANCE在此情況下可能無療效。」。

(三)用法用量及仿單變更：詳如核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、本案針對適應症「心臟衰竭：JARDIANCE用於紐約心臟學會(NYHA)第二級至第四級的心臟衰竭成人病人，可：
(1)降低心血管死亡和心臟衰竭住院風險。(2)減緩預估腎絲球過濾率(eGFR)下降。」適用藥事法第40條之3規定，給予資料專屬期間自核准日起共3年。

五、檢還資料專屬期及國內外臨床試驗資料表一份。

六、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

七、對上述內容如有疑義，請與承辦人唐瑞吟聯絡，電話：(02) 8170-6000分機502，電子郵件信箱：jytang961@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
副本：

部長陳時中

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：陳汝芬
聯絡電話：02-2787-7686
傳真：
電子郵件：rfchen@fda.gov.tw

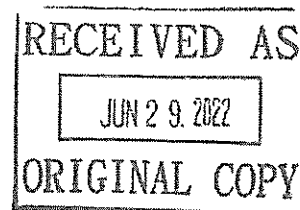
104

台北市民生東路三段2號12樓



受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國111年6月24日
發文字號：衛授食字第1101499585號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：



主旨：貴公司申請「恩排糖膜衣錠10毫克」(衛部藥輸字第026406號)成品製造廠變更一案，本部同意，請查照。

說明：

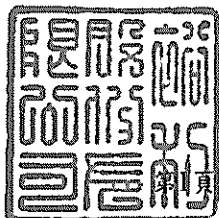
一、復貴公司110年11月5日110百(登)字第260號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)成品製造廠變更為「ROTTENDORF PHARMA GMBH(OSTENFELDER STRASSE 51-61, 59320 ENNIGERLOH, GERMANY)」。

(二)分包裝廠變更為「ROTTENDORF PHARMA GMBH(AM FLEIGENDAHL 3, 59320 ENNIGERLOH, GERMANY)」。

(三)批量變更為「880.0 kg(Empagliflozin tablet core)、24.640



kg(Film coating suspension)及3,520,000 tablets」。

(四)製程變更：

- 1、Granulation之step 1-3重複4次。
- 2、Film-coating之step 8-9重複2次。
- 3、混合轉速、時間及過篩大小變更。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：

部長陳時中