

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02月15日

發文字號：112 裕字-第000265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 Duo 12.5/850mg Film-Coated Tablets(恩美糖膜衣錠12.5/850毫克)」(衛部藥輸字第027039號)製造廠、藥品外盒及仿單變更事宜，如說明段。

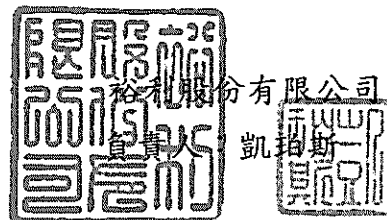
說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之產品Jardiance Duo 12.5/850mg Film-Coated Tablets(恩美糖膜衣錠12.5/850毫克)」(衛部藥輸字第027039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E47346起製造廠、藥品外盒及仿單變更，將陸續供應至 貴院使用。

	變更前	變更後
廠名	Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.	BOEHRINGER INGELHEIM HELLAS SINGLE MEMBER S. A.
廠址	5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19400, Greece	5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece

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。



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 2 月 9 日

發文字號：(112) 百總字第 021 號

附 件：

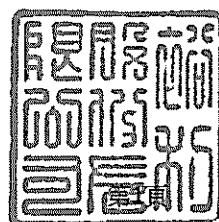
請 貴公司函轉 Jardiance Duo® 12.5/850mg Tablets (即 恩美糖®膜衣錠 12.5/850 毫克)使用單位為荷，行文內容如下：

主旨： 有關 Jardiance Duo® 12.5/850mg Tablets (即 恩美糖®膜衣錠 12.5/850 毫克)之製造廠名稱及地址郵遞區號變更，詳細說明如下，請查照！

說明：

- 一、 承蒙 貴院支持與採購 Jardiance Duo® 12.5/850mg Tablets (即 恩美糖®膜衣錠 12.5/850 毫克)，以下簡稱為『本產品』)，謹此致上十二萬分謝意。
- 二、 本產品製造廠名稱及地址郵遞區號變更，藥物外盒、仿單皆有變更，起始批號 E47346 將陸續供應至貴院使用。
- 三、

	變更前	變更後
廠名	Boehringer Ingelheim Ellas A.E.	BOEHRINGER INGELHEIM HELLAS SINGLE MEMBER S.A.
廠址	5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19400, Greece	5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece



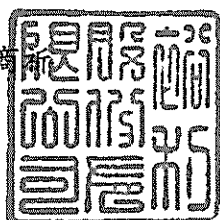
外盒	Jardiance Duo 12.5 mg/850 mg film-coated tablets Empagliflozin/Metformin hydrochloride 60 film-coated tablets Boehringer Ingelheim Ellas A.E. 5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19400, Greece For Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany	Jardiance Duo 12.5 mg/850 mg film-coated tablets Empagliflozin/Metformin hydrochloride 60 film-coated tablets BOEHRINGER INGELHEIM HELLAS SINGLE MEMBER S.A. 5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441 Greece For Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany
仿單	製造廠/廠址 Boehringer Ingelheim Ellas A.E. 5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19400, Greece 國外許可證持有者 Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany 藥商 / 地址 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 台北市民生東路三段 2 號 12 樓 修正日期: 2021 年 7 月 核准日期: 2021 年 12 月	製造廠/廠址 BOEHRINGER INGELHEIM HELLAS SINGLE MEMBER S.A. 5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece 國外許可證持有者 Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany 藥商 / 地址 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 台北市民生東路三段 2 號 12 樓 修正日期: 2022 年 7 月 核准日期: 2022 年 7 月

四、敬請 貴院諒解因製造廠名稱及地址郵遞區號變更以及外盒、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

敬祝商祺



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

代表人：邱建誌



恩美糖[®]膜衣錠 5/500 毫克
恩美糖[®]膜衣錠 5/850 毫克
恩美糖[®]膜衣錠 5/1000 毫克
恩美糖[®]膜衣錠 12.5/500 毫克
恩美糖[®]膜衣錠 12.5/850 毫克
恩美糖[®]膜衣錠 12.5/1000 毫克

JARDIANCE DUO[®] 5/500mg Film-Coated Tablets
JARDIANCE DUO[®] 5/850mg Film-Coated Tablets
JARDIANCE DUO[®] 5/1000mg Film-Coated Tablets
JARDIANCE DUO[®] 12.5/500mg Film-Coated Tablets
JARDIANCE DUO[®] 12.5/850mg Film-Coated Tablets
JARDIANCE DUO[®] 12.5/1000mg Film-Coated Tablets

須由醫師處方使用。

完整處方資訊

警語：乳酸中毒

與 metformin 有關之乳酸中毒的上市後病例曾造成死亡、體溫過低、低血壓與頑固性酸鹼性不平衡。與 metformin 有關之乳酸中毒的發病時往往不易察覺，僅會伴隨不具專一性的一些症狀，例如倦怠(malaise)、肌肉疼痛、呼吸不順、嘔吐與腹痛。與 metformin 有關之乳酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高(>5 mmol/Liter)、陰離子間隙酸中毒(無酮尿或酮血症證據)、乳酸/丙酮酸比值增高，且血中 metformin 濃度往往>5 mcg/mL。[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]。與 metformin 有關之乳酸中毒的危險因子包括腎功能不全、併用某些藥物(例如，碳酸酐酶[carbonic anhydrase]抑制劑，例如 topiramate)、年滿 65 歲、接受使用顯影劑之放射檢查、手術及其他程序、缺氧狀態(例如急性充血性心臟衰竭)、飲酒過量及肝功能不全。對於這些高危險群，如何降低與 metformin 有關之乳酸中毒的風險及其治療步驟，於完整的處方資訊中提供[請參閱用法用量 (3.1)、禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1.1)、交互作用 (7)與特殊族群注意事項 (6.6, 6.7)]。

若懷疑發生與 metformin 有關之乳酸中毒，應立即停止使用恩美糖，並住院接受一般的支持性措施。建議立即進行血液透析。[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

恩美糖錠劑為口服藥物含：empagliflozin 及 metformin hydrochloride。

恩美糖口服錠劑有下列六種劑量：5 mg empagliflozin 加上 500 mg metformin hydrochloride、5 mg empagliflozin 加上 850 mg metformin hydrochloride、5 mg empagliflozin 加上 1000 mg metformin hydrochloride、12.5 mg empagliflozin 加上 500 mg metformin hydrochloride、12.5 mg empagliflozin 加上 850 mg metformin hydrochloride、或 12.5 mg empagliflozin 加上 1000 mg metformin hydrochloride。

Empagliflozin

Empagliflozin 為第二型鈉-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 $C_{22}H_{27}ClO_5$ ，分子量為 450.91，結構式為：

2. 適應症

適用於單用 metformin 或 empagliflozin 時血糖控制不佳，或早已同時接受 metformin 及 empagliflozin 合併治療而收效穩定者的第二型糖尿病成人病人。在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。Empagliflozin 用於與第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，可降低心血管原因死亡的風險[請參閱臨床試驗資料 (12)]。然而，本品恩美糖用於其第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，其降低心血管原因死亡的風險的有效性尚未被建立。

使用上的限制

恩美糖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 (5.1.2)]。

3. 用法用量

3.1 用法用量

3.1.1 開始使用恩美糖前

- 開始使用恩美糖前請先評估腎功能，並遵照臨床指示[請參閱警語及注意事項 (5.1.1, 5.1.3)]。
- 針對體液容量減少的人，建議在開始服用恩美糖前先矯正此一狀況[請參閱警語及注意事項 (5.1.3)及特殊族群注意事項 (6.5, 6.7)]。

3.1.2 建議的用法用量

- 請根據病人治療現況調整恩美糖的初始劑量：
 - 對於正在接受 metformin 治療的病人，請換成內含 empagliflozin 5 mg 及與近似之 metformin HCl 每日總劑量的恩美糖；
 - 對於正在接受 empagliflozin 治療的人，請換成內含 metformin HCl 500 mg 及近似之 empagliflozin 每日總劑量的恩美糖；
 - 對於已同時接受 empagliflozin 和 metformin HCl 治療的病人，請換成各成分所含每日總劑量皆與原來相同的恩美糖。
- 監控有效性及耐受性並適度調整劑量，不可超過最高建議每日劑量 (empagliflozin 為 25 mg，metformin HCl 為 2000 mg)。
- 請一天兩次隨餐服用恩美糖；劑量調升應逐步以減少 metformin 引起的腸胃副作用[請參閱性狀 (1)]。

3.1.3 腎功能不全病人的建議劑量

- 恩美糖適用於腎功能過濾率估計值低於 30 mL/min/1.73 m² 的病人。[請參閱禁忌症 (4)、警語及注意事項 (5.1.1)及特殊族群注意事項 (6.7)]。

4. 禁忌

恩美糖禁用於有下列狀況的病人：

- 急性腎功能不全(腎功能過濾率估計值低於 30 mL/min/1.73 m²)、末期腎病(ESRD)或透析病人[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)及特殊族群注意事項 (6.7)]。
- 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸中毒。[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]。
- 對 empagliflozin、metformin 或恩美糖任何賦形劑產生過敏反應，例如曾發生血管性水腫反應。[請參閱警語及注意事項 (5.1.8)]。

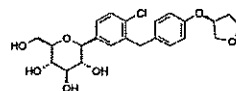
5. 警語及注意事項

5.1 警語及注意事項

5.1.1 乳酸中毒

曾有與 metformin 有關之乳酸中毒的上市後病例，包括導致死亡的病例。這些病例開始時往往不易察覺，僅會伴隨不具專一性的一些症狀，例如倦怠、肌肉疼痛、腹痛、呼吸不順或嘔吐。在重症酸中毒病例曾發生體溫過低、低血壓與頑固性酸鹼性不平衡，與 metformin 有關之乳酸中毒的特徵為血中乳酸濃度升高(>5 mmol/Liter)、陰離子間隙酸中毒(無酮尿或酮血症證據)、乳酸/丙酮酸比值增高，且血中 metformin 濃度往往>5 mcg/mL。[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]

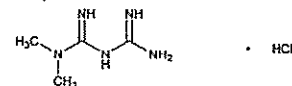
術部藥輪字第 027035 號
術部藥輪字第 027036 號
術部藥輪字第 027037 號
術部藥輪字第 027038 號
術部藥輪字第 027039 號
術部藥輪字第 027040 號



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、幾乎不溶於乙醇及乙醚，可溶於 50% 的乙醚水溶液，但完全不溶於甲苯。

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (N,N'-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) 是雙硫類藥物，為白色至灰白色結晶化合物；分子式為 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ，而分子量為 165.63。Metformin hydrochloride 可溶於水，幾乎不溶於丙酮、乙醚及氯仿；metformin 的 pKa 值為 12.4；1% 的 metformin hydrochloride 水溶液 pH 值為 6.68。其結構式如下：



1.2 賦形劑

copovidone、玉米澱粉、矽膠二氧化矽 (colloidal silicon dioxide)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)。賦形成分：羟丙甲纖維素 (hypromellose)、二氯化鈉、滑石、聚乙二醇 400，以及黃氧化鐵 (5 mg/500 mg、5 mg/850 mg、5 mg/1000 mg) 或紅氧化鐵和黑色氧化鐵 (12.5 mg/500 mg、12.5 mg/850 mg、12.5 mg/1000 mg)。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

Empagliflozin 含量	Metformin HCl 含量	顏色/形狀	錠劑壓印字樣
5 mg	500 mg	橘黃色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳股份有限公司標誌與「S5」字樣，另一面則壓印「500」
5mg	850mg	赤黃色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳股份有限公司標誌與「S5」字樣，另一面則壓印「850」
5 mg	1000 mg	棕黃色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳股份有限公司標誌與「S5」字樣，另一面則壓印「1000」
12.5 mg	500 mg	淺棕色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳股份有限公司標誌與「S12」字樣，另一面則壓印「500」
12.5 mg	850mg	淺粉紅色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳股份有限公司標誌與「S12」字樣，另一面則壓印「850」
12.5 mg	1000 mg	深棕色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳股份有限公司標誌與「S12」字樣，另一面則壓印「1000」

乳酸/丙酮酸比值增高，與血中 metformin 濃度往往>5 mcg/mL。Metformin 會降低肝臟的乳酸吸收，升高血中乳酸濃度，因而增高乳酸中毒的風險。

若懷疑發生與 metformin 有關之乳酸中毒，應立即停止使用恩美糖，並儘速住院接受一般的支持性措施治療。在接受恩美糖治療且經確診或強烈懷疑有乳酸中毒的病人，建議應立即進行血液透析，以矯正酸中毒與清除體內的 metformin (metformin 可被透析清除。在血行動力學狀況良好時的清除率為 170 mL/min)。血液透析通常可使症狀迅速緩解與恢復正常。

應教導病人及其家屬如何辨識乳酸中毒的症狀，並請他們在出現這些症狀時，應停止使用恩美糖，並向醫護人員通報這些症狀。

針對與 metformin 有關之乳酸中毒的所有已知與可能的危險因子，該提供以下可降低與 metformin 有關之乳酸中毒的風險及其處置的建議：

腎功能不全：上市後發生與 metformin 有關之乳酸中毒的病例，主要發生在有嚴重腎功能不全的病人。Metformin 蓄積以及與 metformin 有關之乳酸中毒的風險會隨著腎功能不全的嚴重程度增高，因為低大部分 metformin 經由腎臟排除。根據病人腎功能狀況，臨床建議包括[請參閱用法用量 (3.1.3)]及，藥物動力學特性 (11)]。

- 在開始恩美糖治療之前，應先取得腎絲球過濾率估計值 (eGFR)。
- 恩美糖不可用於 eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m² 的病人。[詳見禁忌症 (4)]
- 對於所有使用恩美糖的病人，皆應至少每年評估一次 eGFR。對於腎功能不全之風險增高的病人(例如老年人)，應更頻繁地進行腎功能評估。

藥物交互作用：恩美糖與特定藥物併用可能使與 metformin 有關之乳酸中毒的風險增高：會降低腎功能，會導致血行動力學顯著改變、干擾酸鹼平衡或增加 metformin 蓄積的藥物[詳見交互作用 (7)]。因此，應考慮更頻繁地進行病人監測。

年滿 65 歲或更年長者：與 metformin 有關之乳酸中毒的風險會隨著病人的年齡增高，因為老年病人出現肝臟、腎臟或心臟功能不全的可能性高於較年輕者。應更頻繁對老年病人進行腎功能評估[詳見特殊族群注意事項 (6.5)]。

使用顯影劑之放射檢查：靜脈注射顯影劑會導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病人注射顯影劑應先停止 Metformin。應於造影程序後 48 小時重新評估 eGFR，需確認病人術後之腎功能能恢復穩定，才能再開始使用該藥品。醫師為病人處方 Metformin 成分之藥品時，需定期監測其腎功能。

手術與其他程序：在進行手術或其他程序期間限制飲食時，可能使血容量不足、低血壓與腎功能不全的風險增加。當病人須限制飲食時，應暫時停用恩美糖。

缺氧狀態：有數則與 metformin 有關之乳酸中毒的上市後病例是發生在急性充血性心臟衰竭的狀況。其伴隨血氧濃度過低與血氣過低時。循環衰竭(休克)、急性心肌梗塞、敗血症以及其他血氧濃度低皆可能引起乳酸中毒，亦可能造成前腎性氮血症(pererenal azotemia)。發生這類事件應停止使用恩美糖。

飲酒過量：酒精可削弱 metformin 對乳酸代謝的作用，這可能導致與 metformin 有關之乳酸中毒的風險增高。因此，應避免於服用恩美糖期間飲酒過量。

肝功能不全：對於一些肝功能不全的人在 metformin 治療時出現乳酸中毒，還可能是因乳酸清除降低所致。肝臟功能不全可能導致乳酸中毒，因此恩美糖通常應避免用於有臨床或實驗性證據的肝臟疾病病人。

5.1.2 酮酸中毒

過去在對使用第二型糖-葡萄糖轉運道 (SGLT2) 抑制劑 (包含 empagliflozin) 的第一型和第二型糖尿病病人進行上市後監測時, 以及在臨床試驗中, 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。在以第一型糖尿病病人為研究對象的安慰劑對照試驗中, 相較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。患此糖不適宜用於治療第一型糖尿病病人 [請參閱適應症(2)]。

接受恩美糖治療的病人如果有出現重症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, 仍可能發生恩美糖相關酮酸中毒。如果懷疑酮酸中毒, 應停用恩美糖, 評估病人, 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、水分並補充電解質。

多份上市後報告顯示, 尤其是在第一型糖尿病病人中, 酮酸中毒的出現並未立即被發現, 即時的治療也延遲進行, 其原因就是病人的血糖濃度低於一般糖尿病酮酸中毒預期呈現的血糖濃度 (經常低於 250 mg/dL)。病人就診時的徵象與症狀符合脫水及重症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。在部分並非全部病例中, 曾發現病人有發生酮酸中毒的因素, 例如胰島素劑量調降、急性腎功能衰竭、熱量攝取減少、手術、可能導致胰島素不足的胰臟疾患 (例如第一型糖尿病、胰臟炎或胰臟手術史), 以及酗酒。

開始使用恩美糖前, 請先考慮病人病史中可能使其較易發生酮酸中毒的因素, 包括任何原因引起的胰臟疾患不足、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恩美糖。[請參閱藥理特性 (10) 及藥物動力學特性 (11)]。

請在已知可能發生酮酸中毒的其他臨床情境下 (例如因急性疾病或術後而長時間禁食時) 考慮監測酮酸中毒, 並暫停使用恩美糖。再開始使用恩美糖前須確認發生酮酸中毒的危險因素已解決。

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, 應停止使用恩美糖並就醫。

5.1.3 體液容量減少

Empagliflozin 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 (8.1)]。上市後報告曾有接受 SGLT2 抑制劑包含 empagliflozin 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, 在開始恩美糖治療之前, 請評估體液狀態及腎功能。體液容量減少的人, 開始恩美糖治療之前, 請先矯正此情形。開始恩美糖治療之後, 請監測體液容量減少之徵象和症狀以及腎功能。

5.1.4 尿路感染與腎盂腎炎

在上市後使用經驗中, 曾通報使用 SGLT2 抑制劑 (包含 empagliflozin) 的病人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)]。

5.1.5 併用胰島素與胰島素從分泌物時發生的低血糖

胰島素與胰島素從分泌物質已如前所述可能引發低血糖。Empagliflozin 與胰島素從分泌物質 (例如, 磺脲類藥物) 或胰島素併用時, 低血糖的發生風險較高 [請參閱不良反應 (8.1)]。Metformin 與胰島素及/或胰島素從分泌物質併用時, 可能增加低血糖發生的風險。因此, 與恩美糖併用時, 可能須調降胰島素從分泌物質或胰島素的劑量, 以減少發生低血糖的風險。

5

5.1.6 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 (包含 empagliflozin) 之糖尿病病人的上市後監測中, 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。

對於接受恩美糖治療如有出現生殖器或會陰區域疼痛或壓痛、紅腫或腫脹伴隨發燒或身體不適的病人, 皆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, 可進行手術清除、停用恩美糖, 密切監測血糖濃度, 並提供適當的血糖控制替代療法。

5.1.7 生殖器黴菌感染

Empagliflozin 在少數病人會提高生殖器黴菌感染的發生風險 [請參閱不良反應 (8.1)]。過去有慢性或復發性生殖器黴菌感染病史的病人, 會有較高的機會發生生殖器黴菌感染。請視情況進行監測及治療。

5.1.8 過敏反應

曾有上市後的報告指出, 接受 empagliflozin 治療的病人出現嚴重的過敏反應 (如血管性水腫)。如果發生過敏反應, 應暫停使用恩美糖, 按照標準過敏程序給予及時治療, 並進行監測。直至病徵與症狀消失。

對 empagliflozin 或恩美糖的任何賦形劑有過敏反應的病人不可使用恩美糖 [請參閱禁忌症 (4)]。

5.1.9 維生素 B₁₂ 缺乏

在為期 29 週的 metformin 臨床試驗中, metformin 治療組約有 7% 受試者其先前的血清維生素 B₁₂ 降至正常濃度以下。此濃度降低的現象, 可能因 B₁₂ 內生性因子被食物吸收 B₁₂ 的程序受干擾所致。可能與貧血有關。然而, 停用 metformin 或補充維生素 B₁₂ 之後, 此現象似乎可迅速恢復正常。某些人 (維生素 B₁₂ 或鈣之攝取或吸收不足者) 似乎較易出現維生素 B₁₂ 濃度低於正常值的狀況。對使用恩美糖的病人, 每年進行一次血液學參數測量及每二至三年進行維生素 B₁₂ 檢測, 並處置異常狀況 [請參閱不良反應 (8.1)]。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

由於從 empagliflozin 的動物資料顯示有不良腎臟影響, 因此不建議在懷孕第二學期和第三學期時使用恩美糖。

在懷孕婦女使用恩美糖或 empagliflozin 的現有資料極少, 因此無法確切判定藥物與重大先天缺陷和流產風險之間是否具有相關性。在懷孕期間使用 metformin 的已發表之試驗中, 未報告 metformin 與重大先天缺陷和流產風險之間具有明確的相關性 [請參閱「資料」一節]。懷孕期間糖尿病控制不佳可能對母體和胎兒造成風險 [請參閱「臨床考量」一節]。

在動物試驗中, 在相當於人類第二學期晚期和第三學期的大鼠腎臟發育期間施用 empagliflozin 時, empagliflozin (恩美糖的成分之一) 會導致大鼠有不良腎臟變化。約為最大臨床劑量 13 倍的劑量引發可逆的腎盂和腎小管擴張。當 metformin 施用於懷孕的大鼠和兔子, 未觀察到對發育有不良影響 [請參閱「資料」一節]。

在有孕前期糖尿病且 HbA_{1c} > 7 的女性, 其小孩出現重大先天缺陷的背景風險估計值為 6% 至 10%, 在 HbA_{1c} > 10 的女性則高達 20% 至 25%。但不知道此族群的流產背景風險估計值。在美國一般人群中, 臨床確認的產婦發生重大出生缺陷和流產的估計背景風險分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

臨床考量

6

疾病相關的母體和/或胎兒風險: 懷孕期間若有控制狀況不佳的糖尿病, 會提高母體發生糖尿病酮酸血症、子癇前期 (pre-eclampsia)、自發性流產、早產和生產併發症的風險。控制狀況不佳的糖尿病也會提高胎兒發生重大先天缺陷、死產和巨嬰症相關疾病的風險。

資料

人體資料

已發表的上市後研究資料中並未報告在懷孕期間使用 metformin 時, metformin 與重大先天缺陷、流產或不良母體或胎兒結果之間具有明確的相關性。不過, 因為方法上的限制 (包括樣本數目和比較組不一致), 這些研究無法證明確實無任何 metformin 相關風險存在。

動物資料

Empagliflozin: 在從出生後第 21 天 (PND 21) 開始, 以 1、10、30 和 100 mg/kg 之每日劑量對年幼大鼠直接施用 empagliflozin 至 PND 90 為止, 在 100 mg/kg 的每日劑量下 (根據 AUC, 約為最大臨床劑量 25 mg 的 13 倍) 曾觀察到其腎臟重量增加以及腎小管和腎盂擴張現象, 這些現象在停止藥物的 13 周恢復後便未發現。這些結果是在大鼠腎臟發育期間 (相當於人類腎臟發育的第二學期晚期和第三學期) 暴露於藥物時發生。

在大鼠和兔子的胚胎胎兒發育試驗中, empagliflozin 是在相當於人類器官形成期 (第一學期) 的時期施用。在最高 300 mg/kg 的每日劑量 (根據 AUC 計算, 分別相當於最大臨床劑量 25 mg 的 48 與 128 倍) 下未對發育造成不良影響。在引發大鼠胚胎毒性的更高劑量下, 使用 700 mg/kg 的每日劑量 (相當於最大臨床劑量 25 mg 的 154 倍), 胎兒四肢骨骼畸形的案例會增加。Empagliflozin 會穿過胎盤並到達大鼠的胎兒組織。於兔子使用較高的 empagliflozin 劑量 (700 mg/kg 的每日劑量, 相當於最大臨床劑量 25 mg 的 139 倍) 會引發母體及胎兒毒性。

在懷孕大鼠的產前和產後發育試驗中, empagliflozin 係以最高 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 天開始施用至分娩第 20 天 (斷奶) 為止, 期間未產生母體毒性。在大鼠或等於 30 mg/kg/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。

Metformin hydrochloride: 懷孕的 Sprague Dawley 大鼠和兔子在器官形成期期間使用最高 600 mg/kg 每日劑量的 metformin hydrochloride 時, 未對發育造成不良影響。根據大鼠與兔子的體表面積 (mg/m²) 計算, 此暴露量分別為臨床劑量 2000 mg 的大約 2 與 6 倍。

Empagliflozin 與 Metformin hydrochloride: 於懷孕大鼠的器官形成期期間併用 empagliflozin 和 metformin hydrochloride 時, 使其暴露量分別為 10 mg 和 25 mg 劑量所產生之 empagliflozin 臨床暴露量的大約 35 和 14 倍, 及 2000 mg 劑量所產生之 metformin 臨床 AUC 暴露量的 4 倍時, 未觀察到對發育有不良影響。

6.2 哺乳

風險摘要

目前僅有限的資料可說明, 關於恩美糖或其成分 (empagliflozin 或 metformin) 是否會進入人乳以及其對哺乳嬰兒乳汁生成有何影響。有極少數已發表的試驗報告指出, metformin 會出現在人乳中 [請參閱「資料」一節]。Empagliflozin 會進入大鼠乳房的乳汁中 [請參閱「資料」一節]。由於人類腎臟的成熟發生自母體內至可能攝入乳汁的 2 歲前階段, 故此藥可能對發育中的人類腎臟帶來風險。

因為恩美糖可能對哺乳嬰兒造成嚴重的不良反應, 包含 empagliflozin 可能影響胎兒出生後的腎臟發育, 應告知病人, 不建議在哺乳期間使用。

資料

已發表的臨床研究報告指出, metformin 會進入人乳中, 所產生的嬰兒劑量均為對體重進行校正

7

後之母體劑量的 0.11% 至 1%, 且乳汁/血清中藥物濃度比在 0.13 至 1 之間。不過, 這些研究並非設計用於確認於授乳期間使用 metformin 的風險, 因為樣本數目針對嬰兒暴露的不良事件資料極少。

在懷孕第 18 天的母大鼠施用單劑口服藥物之後, 大鼠胎兒組織中存在低濃度的 empagliflozin。在大鼠乳汁中, 乳汁對血清中藥物濃度比平均值在 0.634 至 5 範圍內, 而且在用藥後 2 至 24 小時期間皆大於 1。乳汁對血清中藥物濃度比平均值最大值 5 發生在用藥後 8 小時, 顯示 empagliflozin 會蓄積在乳汁內。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)。

6.3 有生育能力的女性和男性

請與您的醫師討論意外懷孕的可能性, 因為 metformin 治療可能造成某些無排卵的婦女開始排卵。

6.4 小兒

恩美糖的安全性與有效性於兒童病人, 尚未獲得確立。

6.5 老年人

由於開始使用 empagliflozin 後可能發生腎功能異常, 相當大量的 metformin 是由腎臟排除, 且腎功能可能隨老化下降, 因此應更頻繁監測老年人的腎功能 [請參閱用法用量 (3.1) 以及腎臟及注意事項 (5.1.1, 5.1.3)]。

Empagliflozin

在以 empagliflozin 使用於第二型糖尿病的試驗中, 總計有 2721 名接受 empagliflozin 治療的病人年滿 65 歲以及 491 名年滿 75 歲。試驗裡, 75 歲以上的病人發生體液容量減少相關不良反應, 在安慰劑、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 各組一天服用一次的情形下, 分別為 2.1%、2.3% 和 4.4%; 75 歲以上的病人泌尿道感染的發生率, 在安慰劑、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 各組一天服用一次的情形下, 分別為 10.5%、15.7% 和 15.1%。

Metformin hydrochloride

在 Metformin 臨床試驗中所納入的老年病人數不夠多, 因此無法判定其反應是否與年輕的成年病人有差異。

6.6 肝功能不全

由於曾有一些肝功能不全病人在 metformin hydrochloride 治療時出現乳酸中毒, 因此不建議恩美糖用於肝功能不全的病人 [請參閱孕婦及注意事項 (5.1.1)]。

6.7 腎功能不全

恩美糖禁用於嚴重腎功能不全病人 (腎小球過濾率估計值小於 30 mL/min/1.73 m²)。

Empagliflozin

Empagliflozin 25 mg 的降血糖效果會隨著病人腎功能的惡化而減弱。腎功能不全 [請參閱孕婦及注意事項 (5.1.2)]、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。

Metformin hydrochloride

相當大量的 metformin 是由腎臟排除, 而且 metformin 蓄積及乳酸中毒的風險, 會隨著腎功能不全嚴重度而增加。[請參閱孕婦及注意事項 (5.1.1)]。

8

9

10

13

empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 組的男性病人，泌尿道感染的發生率分別為 3.2%、3.6% 和 4.1% [請參閱特殊族群注意事項 (6.5)]。

Metformin

開始 metformin 治療後常見 (>5%) 的不良反應為腹瀉、噁心/嘔吐、脹氣、腹瀉不適、消化不良、無力及頭痛。

實驗室檢測

Empagliflozin

血清肌酐升高及 eGFR 降低：開始以 empagliflozin 治療的低速率，會導致血清肌酐升高及 eGFR 降低的情形，之後這些變化趨於穩定。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 empagliflozin 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 empagliflozin 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、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 治療的病人中，LDL-C 分別上升 2.3%、4.6% 和 6.5%。平均基準點 LDL-C 濃度在各治療組的範圍為 90.3 到 90.6 mg/dL。

血比容上升：四項安慰劑對照試驗的總數數據顯示，安慰劑組的血比容中位數下降 1.3%，而 empagliflozin 10 mg 組和 25 mg 組均上升 2.8%。安慰劑、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 組在治療起點時的血比容均落在參考範圍內，治療結束時分別有 0.6%、2.7% 和 3.5% 的比例病人的血比容數值超過參考範圍的上限。

Metformin

維生素 B₁₂ 濃度降低：

在為期 29 週的 metformin 臨床試驗中，約有 7% 受試者其先前正常的血清維生素 B₁₂ 降至正常濃度以下。

8.3 上市後經驗

在上市後使用經驗中曾發現其它的不良反應，由於這些反應是由人數未定的病例自主通報而得，因此一般而言無法可靠估計其發生率，或確立其與藥物暴露之間的因果關係。

Empagliflozin

腎臟疾病：便秘

感染：陰道壞疽性菌癰(弗尼爾氏壞疽)、尿床敗血症與腎盂腎炎

代謝及營養疾病：酮酸中毒

腎臟及泌尿道疾病：急性腎損傷

皮膚與皮下組織疾病：血管性水腫、皮膚反應(例如皮疹、荨麻疹)

Metformin hydrochloride

肝臟疾病：膽汁鬱積型、肝細胞型與混合型肝炎損傷

9 過量

若發生惡性糖用藥過量的情形，請立即就診。

曾有 metformin HCl 用藥過量的報告，包括食入超過 50 公克的量。Metformin 用藥過量的病例約有 32% 發生乳酸性中毒 [請參閱嚴重副作用及警告事項 (5.1.1)]。在良好的血行動力學狀況下，metformin 能以最高 170 mL/分鐘的速度經由透析移除。因此，對於疑似服用過量惡性糖的病人，血液透析可能有移除清除積存的 metformin。

目前尚未有相關研究，以血液透析清除 empagliflozin。

13

10 藥理特性

10.1 作用機轉

惡性糖

惡性糖合 empagliflozin，是第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (SGLT2) 抑制劑；含 metformin，是雙胍類 (biguanide) 藥物。

Empagliflozin

第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (SGLT2) 係負責重吸收由腎球濾過迴體循環之葡萄糖的主要轉運通道。Empagliflozin 係一性 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的閾值，藉此提升尿糖排泄量。

Metformin HCl

Metformin 是一種降血糖藥物，能改善第二型糖尿病病人的葡萄糖耐受力，降低基礎及飯後血中葡萄糖。其在化學結構上或藥理學上，與任何其他類型的口服降血糖藥物均無關聯性。Metformin 能減少肝臟葡萄糖的生成、降低腸道對葡萄糖的吸收，並藉由增加周邊組織對葡萄糖的吸收和利用而改善胰島素敏感性。不同於磺胺基類藥物，metformin 對於第二型糖尿病病人或正常人（除非在特殊的狀況下）都不會造成低血糖 [請參閱嚴重副作用 (5.5)]，也不會引發高尿酸血症。以 metformin 治療時，胰島素的分泌仍維持不變，而空腹胰島素濃度及全天的血中胰島素反應實際上可能減少。

10.2 藥效藥理特性

Empagliflozin

尿糖排泄

治療第二型糖尿病病人時，服用一劑 empagliflozin 後尿糖排泄量會立刻增加，在四週每日服用一次 25 mg empagliflozin 的治療期，效果可維持至 4 週。治療期結束時，平均尿糖排泄量約為 78 g/日；若每日服用一次 10 mg empagliflozin，則平均排泄量約為 64 g/日 [請參閱臨床試驗資料 (12)]。從健康受試者口服一劑 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所增加的容積於第 1 天時為 341 mL，而第 5 天時則為 135 mL。

心臟安全生理學

在一項隨機分組、以安慰劑及活性對照劑為對照的交叉試驗中，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）、moxifloxacin 以及安慰劑治療，無論使用 25 mg 或 200 mg 的 empagliflozin，QTc 皆未延長。

10.3 臨床前安全性資料

致毒性、致突變性、生育力受損

惡性糖

尚未有針對 empagliflozin 和 metformin hydrochloride 併用之致毒性、致突變性或生育力受損的研究。已針對這兩種成分在大鼠中進行最長 13 週的一般毒性研究，這些研究顯示 empagliflozin 與 metformin 的併用不會帶來加性毒性。

Empagliflozin

於 CD-1 小鼠及 Wistar 大鼠中進行的 2 年試驗曾評估本藥的致毒性，結果 Empagliflozin 在 100、300 或 700 mg/kg/日（均為最大臨床劑量 25 mg 所產生之暴露量的 72 倍）的劑量下不會增加雌性大

14

鼠的腫瘤發生率；在雄性大鼠方面，於 700 mg/kg/日（均為最大臨床劑量 25 mg 所產生之暴露量的 42 倍）的劑量下，陽性腺癌已結血管瘤的病例會顯著增加。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 72 倍）的劑量下不會增加雌性小鼠的腫瘤發生率。在 1000 mg/kg/日（均相當於最大臨床劑量 25 mg 暴露量的 45 倍）的劑量下，曾在雄性小鼠中觀察到腎小管腺癌和腎臟癌的病例。這些腫瘤可能與主要存在於雄性小鼠腎臟內的代謝途徑有關。

體外 Ames 細菌致變性分析、體外 L5178Y tk⁺/h⁺ 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誘變性 (clastogenic)。

在最高 700 mg/kg/日的劑量下（在雄性和雌性中均相當於最大臨床劑量 25 mg 的 155 倍），empagliflozin 對投藥的雄性或雌性大鼠中於交配、生殖力或早期胚胎發育皆無影響。

Metformin hydrochloride

已經有針對大鼠（給藥時間 104 週）及小鼠（給藥時間 91 週）進行的長期致毒性研究，使用的最高劑量分別達到 900 mg/kg/日及 1500 mg/kg/日。根據體表面積計算，這兩劑量皆約為人體每日最大建議劑量 2000 mg/kg/日的 4 倍。在雄性小鼠及雌性小鼠中，皆未發現 metformin 具致毒性的證據。同樣地，在雌性大鼠身上亦未觀察到 metformin 具有致腫瘤的可能，然而，在雌性大鼠使用 900 mg/kg/日的劑量時，良性基質子宮內肉的發生率增高。

在下列體外檢測中並未找到 metformin 具有致突變性的證據：Ames 檢測 (*S. typhimurium*)、基因突變檢測 (小鼠淋巴瘤細胞) 或染色體異常檢測 (人類淋巴球)。小鼠的活體內微核檢測結果亦顯示 metformin 不具有致突變性。

在高達 600 mg/kg/日的劑量下，metformin 不會影響雄性小鼠及雌性小鼠的生殖力；根據體表面積計算，此劑量約為人體每日最大建議劑量的 2 倍。

11 藥物動力學特性

惡性糖

從空腹狀態下服用 empagliflozin 12.5 mg/metformin hydrochloride 1000 mg 複合劑時，empagliflozin 的曲線下面積 (AUC) 比起空腹狀態下降 50%，最大濃度 (C_{max}) 則下降 28%。在 metformin 方面，AUC 相較於空腹狀態下降 12%，而 C_{max} 下降 26%。食物對 empagliflozin 和 metformin 的影響輕微並無臨床重要性。

Empagliflozin

吸收

已針對健康受試者與第二型糖尿病病人進行研究討論 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，其一為迅速分佈期 (distribution phase)，其二為相對緩慢的終止期 (terminal phase)。使用 10 mg empagliflozin 每日一次的治療時，穩定狀態平均血漿曲線下面積 (AUC) 和 C_{max} 分別為 1870 nmol·h/L 和 259 nmol/L，而使用 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相關。

相較於空腹服藥，攝取高脂肪及高熱量餐食後服用 25 mg empagliflozin 會使其暴露量略微降低：AUC 降低約 16%，而 C_{max} 降低約 37%，此種食物對 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。

分佈

依據群體藥物動力學分析估計，穩定狀態的擬分佈體積 (apparent steady-state volume of distribution) 為 73.1L，健康受試者口服 [¹⁴C]-empagliflozin 溶液後，紅血球分配率 (partitioning) 約為 36.8%，血漿結合蛋白分配率 (plasma protein binding) 為 86.2%。

消除

依據群體藥物動力學分析估計，empagliflozin 的擬末端消除半衰期 (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，穩定期的替換率 22%，與 empagliflozin 的半衰期一致。

代謝

人類血漿中無法測得 empagliflozin 的主要代謝物，含量最多的代謝物為三種葡萄糖糖苷 (glucuronide) 共轭物 (2-O-, 3-O- 以及 6-O-葡萄糖糖苷) 每種代謝物的全身暴露量小於總藥物相關成分的 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 等尿嘧啶 5'-二磷酸-葡萄糖糖基轉移酶 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) 的葡萄糖糖基化作用。

排泄

健康受試者口服 [¹⁴C]-empagliflozin 溶液後，約 95.6% 的藥物相關放射性活性經由糞便 (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活性為未發生變化的原形藥 (unchanged parent drug)，而血漿中測得的藥物相關放射性活性為未發生變化的原形藥。

Metformin

吸收

在空腹狀況下服用 500 mg metformin hydrochloride 錠劑的絕對生物利用度約為 50 至 60%。單次口服 metformin hydrochloride 錠 500 mg 至 1500 mg，及 850 mg 至 2550 mg 的研究顯示，劑量增加時生物利用度並未隨劑量呈比例增加，這是由於吸收減少而非排除作用的改變。

食物會降低 metformin 的吸收量並稍微延緩其吸收作用，證據如下：相較於空腹下使用藥物含量相同之錠劑的情況，搭配食物服用單劑 metformin 850 mg 錠劑後 C_{max} 約下降 40%，AUC 下降 25%，而達到最高血漿濃度所需時間 (T_{max}) 則延長 35 分鐘。上述現象的臨床重要性不明。

分佈

單次口服 850 mg 即釋型 metformin hydrochloride 錠劑後的擬分佈體積 (V/F) 平均為 654 ± 358 公升。Metformin 幾乎不會與血漿蛋白結合。Metformin 會分布至紅血球內，且分布狀況可能與時間具相關性。

消除

metformin 血漿清除率半衰期約為 6.2 小時。在血液中的清除率半衰期約為 17.6 小時，這顯示紅血球可能為藥物分佈的所在之一。

代謝

針對正常受試者進行的單劑靜脈注射研究顯示，metformin 未進行肝臟代謝 (人體中未找到其代謝產物)，亦不經腎排泄。

排泄

口服之後，所吸收的藥物約有 90% 在最初的 24 小時內經由腎臟途徑排泄。腎臟清除率約為肌酐清除率的 3.5 倍，這顯示腎小管分泌是 metformin 主要的排泄途徑。

特定族群

15

16

腎功能不全

恩美格：尚未針對腎功能不全病人使用恩美格後的 empagliflozin 與 metformin 藥物動力學特性進行研究。

Empagliflozin：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) 腎功能不全的病人以及腎衰竭/末期腎臟病 (ESRD) 病人時，empagliflozin 的 AUC 分別較腎功能正常的病人高約 18%、20%、66% 以及 48%；相較於腎功能正常的病人，中度腎功能不全受試者與腎衰竭/ESRD 病人的 empagliflozin 最高血漿濃度相近，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%。族群藥物動力學分析顯示 empagliflozin 的口服清除率隨著 eGFR 下降，因而造成藥物暴露量增加。然而，在尿中以原型態排出的該部分 empagliflozin 以及尿排泄量，都會隨著 eGFR 下降而減少。

Metformin hydrochloride：在腎臟功能降低的病人，metformin 的血漿及血液半衰期會延長，且腎臟清除率其降低的[請參閱恩美格(4)與恩美格及注意事項(5.1.1)]。

肝功能不全

恩美格：尚未針對肝功能不全病人使用恩美格後的 empagliflozin 與 metformin 藥物動力學特性進行研究。[請參閱恩美格及注意事項(5.1.1)]。

Empagliflozin：用於治療輕度、中度與重度肝功能不全 (依據 Child-Pugh 分級法判定) 的病人時，empagliflozin 的 AUC 分別較肝功能正常的受試者高約 23%、47% 以及 75%，C_{max} 分別較肝功能正常的受試者高約 4%、23% 以及 45%。

Metformin hydrochloride：尚未針對肝功能不全病人進行的 metformin 藥物動力學研究。

年齡、身體質量指數、性別和人種的影響

Empagliflozin：族群藥物動力學分析結果顯示，年齡、身體質量指數 (BMI)、性別以及人種 (區分亞洲人和主要白人) 對於 empagliflozin 的藥物動力學性質不存在具有臨床意義的影響 [請參閱恩美格及注意事項(6.5)]。

Metformin hydrochloride：依據性別進行分析時，metformin hydrochloride 的藥物動力學參數在正常受試者與第二型糖尿病病人之間並無顯著差異。同樣地，針對第二型糖尿病病人進行的有對照臨床試驗顯示，metformin 的降血糖作用在男性和女性中相當。

尚未根據人種進行 metformin 藥物動力學參數的研究。在針對第二型糖尿病病人的有對照臨床試驗中，Metformin HCl 用於白人 (n=249)、黑人 (n=51) 及拉丁美洲裔 (n=24) 時的降血糖效果相當。

老年人

恩美格：尚未針對老年病人使用恩美格後的 empagliflozin 與 metformin 藥物動力學特性進行研究 [請參閱恩美格及注意事項(5.1.2)與恩美格及注意事項(6.5)]。

Empagliflozin：一項族群藥物動力學分析顯示，年齡對於 empagliflozin 的藥物動力學特性並無臨床上有意義的影響 [請參閱恩美格及注意事項(6.5)]。

Metformin hydrochloride：針對健康老年受試者的 metformin 有對照藥物動力學研究的有限資料顯示，相較於年輕的健康受試者，老年人的 metformin 總血漿清除率降低、半衰期延長，且 C_{max} 增高。這些資料顯示，metformin 隨著年齡改變的藥物動力學性質主要由腎臟功能的變化所造成。

藥物交互作用

尚未針對恩美格進行藥物動力學的藥物交互作用研究；不過，已針對恩美格的個別成分 (empagliflozin 與 metformin HCl) 進行此方面的研究。

Empagliflozin

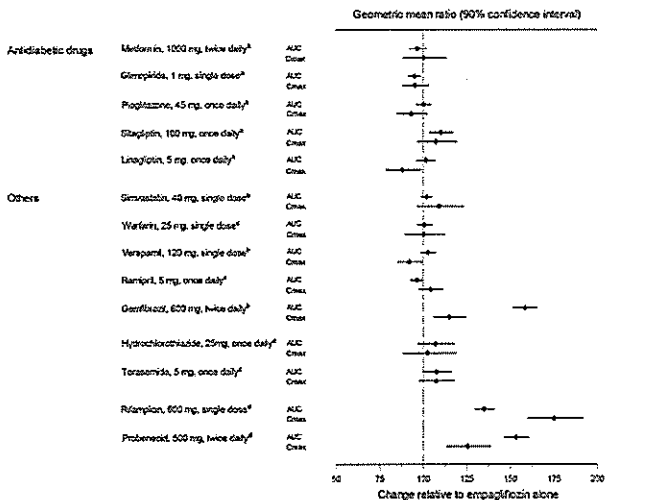
藥物交互作用評估：

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 及 UGT2B7 等尿嘧啶 5'-磷酸-葡萄糖苷糖基轉移酶的葡萄糖醣基化作用。Empagliflozin 不會抑制 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 或 UGT2B7。因此，若併用藥物為主要 CYP450 同功酶或 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 或 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尚未接受評估。

Empagliflozin 為 P-glycoprotein (P-gp) 以及乳糖抗性蛋白 (BCRP) 之受質，然在治療劑量下不會抑制上述輸出轉運蛋白 (efflux transporter)。體外藥物交互研究皆顯示，empagliflozin 不太可能與 P-gp 受質類藥物產生交互作用；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 會對上述藥物造成任何影響。

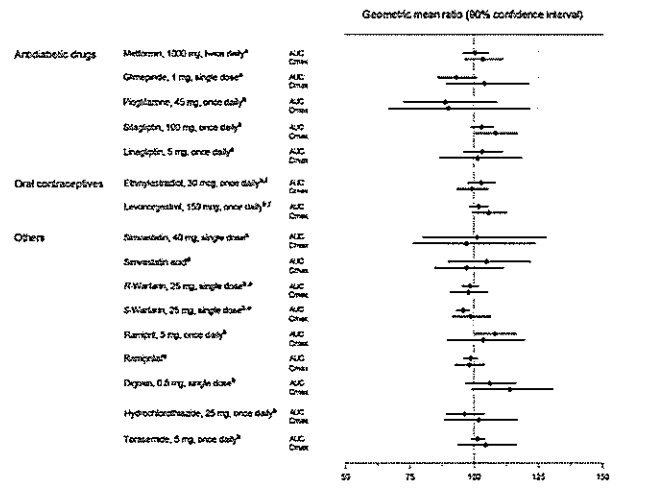
體內藥物交互作用評估：治療健康受試者時，無論有無併用 metformin hydrochloride、glimepiride、pioglitazone、sitagliptin、linagliptin、warfarin、verapamil、ramipril 與 simvastatin，以及用於治療第二型糖尿病病人時，無論有無併用 hydrochlorothiazide 與 torsemide，empagliflozin 的藥物動力學皆相似 (見圖 1)。在腎功能正常的受試者中，以 empagliflozin 併用 probenecid 會使尿中的 empagliflozin 排泄量下降 30%，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尚不明。

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%)]



^a empagliflozin, 50 mg, 每日一次；^b empagliflozin, 25 mg, 早晚餐後；^c empagliflozin, 25 mg, 每日一次；^d empagliflozin, 10 mg, 早晚餐後

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%)]



^a empagliflozin, 50 mg, 每日一次；^b empagliflozin, 25 mg, 每日一次；^c empagliflozin, 25 mg, 早晚餐後；^d 給予 simvastatin；^e 給予 warfarin 高凝結混合物 (racemic mixture)；^f 給予 Microgynon[®]；^g 給予 ramipril

與 empagliflozin 併用時，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)。

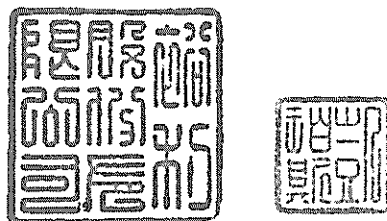


表 5 併用藥物對血漿中 Metformin 全毒性暴露量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Metformin hydrochloride 的劑量*	幾何平均比值 (有/無併用藥物的比值) 無影響 = 1.0	
			AUC [†]	C _{max}
Glyburide	5 mg	850 mg	metformin 0.912	0.932
Furosemide	40 mg	850 mg	metformin 1.092	1.222
Nifedipine	10 mg	850 mg	metformin 1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformin 0.90	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	metformin 1.052	1.072
降糖藥物由腎小管分泌作用排除的藥物可能會減少 metformin 的清除/腎分泌作用 (7)。				
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin 1.40	1.61
噻嗪類利尿劑可能引起腎臟性酸中毒/腎小管酸中毒 (5, 11) 與交互作用 (7)。				
Tolazamide**	100 mg	500 mg	metformin 1.25	1.17

* 所有的 metformin 與併用藥物皆為單劑給藥。

† AUC = AUC(INF)

‡ 算術平均值

** 每 12 小時服用一次 tolazamide 100 mg 與每 12 小時服用一次 metformin 500 mg 的穩定狀態；AUC = AUC (0-12 hours)。

表 6 Metformin 對於併用藥物全毒性暴露量的影響

併用的藥物	併用藥物的劑量*	Metformin hydrochloride 的劑量*	幾何平均比值 (有/無 metformin 的比值) 無影響 = 1.0	
			AUC [†]	C _{max}
Glyburide	5 mg	500 mg	glyburide 0.782	0.632
Furosemide	40 mg	850 mg	furosemide 0.872	0.692
Nifedipine	10 mg	850 mg	nifedipine 1.102	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol 1.012	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	ibuprofen 0.972	1.012
Cimetidine	400 mg	850 mg	cimetidine 0.952	1.01

* 所有的 metformin 與併用藥物皆為單劑給藥。

† AUC = AUC(INF)，除非另有註明。

‡ 算術平均值，差異的 p 值 < 0.05。

§ 所報告的 AUC (0-24 小時)。

¶ 算術平均值

12 臨床試驗資料

患糖尿病之血糖控制研究

對於第二型糖尿病患者，與安慰劑相較，接受 empagliflozin 和 metformin 治療後，糖化血色素 (HbA1c) 出現臨床上和統計上顯著的改善現象。在按照年齡、性別、人種及基線時身體質量指數 (BMI) 所區分的不同子群中，都可以觀察到糖化血色素下降的現象。

以 Empagliflozin 輔助既有 Metformin 的合併療法

總計有 637 名第二型糖尿病患者參與一項評估 empagliflozin 併用 metformin 時之療效與安全性的雙盲安慰劑對照試驗。

經每日劑量 1500 mg 以上的 metformin hydrochloride 治療後，仍無法妥善控制病情的第二型糖尿病患者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 empagliflozin 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 Empagliflozin 併用 Metformin 之安慰劑對照試驗於第 24 週時的結果

	Empagliflozin 10 mg + Metformin N=217	Empagliflozin 25 mg + Metformin N=213	安慰劑 + Metformin N=207
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	7.9	7.9	7.9
自基線起之變化 (校正後平均值)	-0.7	-0.8	-0.1
與安慰劑 + metformin 之差異 (校正後平均值) (95% CI)	-0.6 [†] (-0.7, -0.4)	-0.6 [†] (-0.8, -0.5)	—
達成 HbA1c < 7% 之病人數 (%)	75 (38%)	74 (39%)	23 (13%)
FPG (mg/dL)			
基線 (平均值)	155	149	156
自基線起之變化 (校正後平均值)	-20	-22	6
與安慰劑之差異 (校正後平均值)	-26	-29	—
體重			
基線 (平均值) (kg)	82	82	80
自基線起之變化百分比 (校正後平均值)	-2.5	-2.9	-0.5
與安慰劑之差異 (校正後平均值) (95% CI)	-2.5 [†] (-2.6, -1.4)	-2.5 [†] (-3.1, -1.9)	—

* 修訂版治療族群，排除第 24 週時缺失的數據時，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 empagliflozin 10 mg、empagliflozin 25 mg 和安慰劑組的病人中，分別有 9.7%、14.1% 和 24.6% 的數據是以最後值而得。

† 由 ANCOVA 法得到的 p 值 < 0.0001 (HbA1c: ANCOVA 模型包含基線時 HbA1c、治療、腎功能及地區、體重和 FPG；模型與 HbA1c 相同，但分別額外包含基線時體重/基線時 FPG。)

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

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

Empagliflozin 與 Metformin 的初始合併療法

總計有 1364 名第二型糖尿病患者參與一項以相對應之個別成分作為比較基準，評估 empagliflozin 併用 metformin 作為初始療法之療效與安全性的雙盲、隨機、活性藥物對照試驗。

未曾接受治療且第二型糖尿病控制狀況不佳的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 10.5% 之間的病人會隨機分入 8 組活性治療組的其中一組：empagliflozin 10 mg 或 25 mg；metformin hydrochloride 1000 mg 或 2000 mg；empagliflozin 10 mg 加上 1000 mg 或 2000 mg 的 metformin hydrochloride；或 empagliflozin 25 mg 加上 1000 mg 或 2000 mg 的 metformin。

第 24 週時，與個別成分相較，empagliflozin 併用 metformin 的初始療法可使 HbA1c (p 值 < 0.01) 出現統計意義顯著的下降效果 (見表 8)。

表 8 作為初始療法，比較 Empagliflozin 和 Metformin 合併療法與個別成分之試驗，24 週時的血糖參數

	Empagliflozin 10 mg + Metformin 1500 mg* N=141	Empagliflozin 10 mg + Metformin 2000 mg* N=167	Empagliflozin 25 mg + Metformin 1500 mg* N=145	Empagliflozin 25 mg + Metformin 2000 mg* N=149	Empagliflozin 10 mg N=149	Empagliflozin 25 mg N=143	Metformin 1000 mg N=167	Metformin 2000 mg N=142
HbA1c (%)								
基線 (平均值)	8.7	8.7	8.8	8.7	8.6	8.9	8.7	8.6
自基線起之變化 (調整後平均值)	-2.0	-2.1	-1.9	-2.1	-1.4	-1.4	-1.2	-1.8
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.8 [†] (-0.9, -0.4)	-0.7 [†] (-1.0, -0.5)	-0.6 [†] (-0.8, -0.3)	-0.7 [†] (-1.0, -0.5)	—	—	—	—
與 metformin 之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.3 [†] (-1.0, -0.6)	-0.3 [†] (-0.6, -0.1)	-0.3 [†] (-1.0, -0.5)	-0.3 [†] (-0.6, -0.1)	—	—	—	—
達成 HbA1c < 7% 之病人數 (%)	96 (63%)	112 (70%)	91 (57%)	111 (68%)	69 (43%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)

* Metformin hydrochloride 每日總劑量，以每日給予兩劑等劑量的方式給予。

† 值 ≤ 0.0002 (修訂版治療族群 [觀察病例])；MMRM 模型包含治療、腎功能、地區、性別、性別和治療的交互作用，以校正基線 HbA1c。

‡ p 值 ≤ 0.0056 (修訂版治療族群 [觀察病例])；MMRM 模型包含治療、腎功能、地區、性別、性別和治療的交互作用，以校正基線 HbA1c。

以 Empagliflozin 輔助既有 Metformin 和磺胺基嘧啶類藥物的合併療法

總計有 666 名第二型糖尿病患者參與一項評估 empagliflozin 併用 metformin 以及磺胺基嘧啶類藥物時之療效與安全性的雙盲安慰劑對照試驗。

接受每日劑量至少 1500 mg 的 metformin hydrochloride 與磺胺基嘧啶類藥物治療後，仍無法妥善控制病情的第二型糖尿病患者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 empagliflozin 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 9)。

	151	156	152
基線 (平均值)			
自基線起之變化 (校正後平均值)	-23	-23	6
與安慰劑之差異 (校正後平均值)	-29	-29	—
體重			
基線 (平均值) (kg)	77	78	76
自基線起之變化百分比 (校正後平均值)	-2.9	-3.2	-0.5
與安慰劑之差異 (校正後平均值) (95% CI)	-2.4 [†] (-3.0, -1.8)	-2.7 [†] (-3.3, -2.1)	—

* 修訂版治療族群，排除第 24 週時缺失的數據時，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 empagliflozin 10 mg、empagliflozin 25 mg 和安慰劑組的病人中，分別有 17.8%、16.7% 和 25.3% 的數據是以最後值而得。

† 由 ANCOVA 法得到的 p 值 < 0.0001 (HbA1c: ANCOVA 模型包含基線時 HbA1c、治療、腎功能及地區、體重和 FPG；模型與 HbA1c 相同，但分別額外包含基線時體重/基線時 FPG。)

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

併用 Metformin 與 Glimperide 比較的活性藥物對照試驗

總計有 1345 名第二型糖尿病患者參與一項評估 empagliflozin 併用 metformin 以及磺胺基嘧啶類藥物時之療效與安全性的雙盲安慰劑對照試驗。

經 2 週導入期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 empagliflozin 25 mg 組進行治療。

第 52 週時，empagliflozin 25 mg 和 glimepiride 都使 HbA1c 和 FPG 下降 (見表 10、圖 3)。

Empagliflozin 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 妥善控制病情的病人併用 Empagliflozin 或併用 Glimepiride 作為治療藥物的活性藥物對照試驗於第 52 週時的比較結果

	Empagliflozin 25 mg + Metformin N=765	Glimepiride + Metformin N=780
HbA1c (%)		
基線 (平均值)	7.9	7.9
自基線起之變化 (校正後平均值)	-0.7	-0.7
與 glimepiride 之差異 (校正後平均值) (97.5% CI)	-0.07 [†] (-0.15, 0.01)	—
FPG (mg/dL)		
基線 (平均值)	150	150
自基線起之變化 (校正後平均值)	-19	-9
與 glimepiride 之差異 (校正後平均值)	-11	—
體重		
基線 (平均值) (kg)	82.5	83
自基線起之變化百分比 (校正後平均值)	-3.9	2.0
與 glimepiride 之差異 (校正後平均值) (95% CI)	-5.7 [†] (-6.3, -5.5)	—

* 修訂版治療族群，排除第 52 週時缺失的數據時，係採用試驗期間的最後觀察值 (LOCF 法)。第 52 週時，被隨機分配至 empagliflozin 25 mg 和 glimepiride 組的病人中，分別有 15.3% 和 21.9% 的數據是以最後值而得。

† 不劣性 ANCOVA 模型 p 值 < 0.0001 (HbA1c: ANCOVA 模型包含基線時 HbA1c、治療、腎功能及地區)

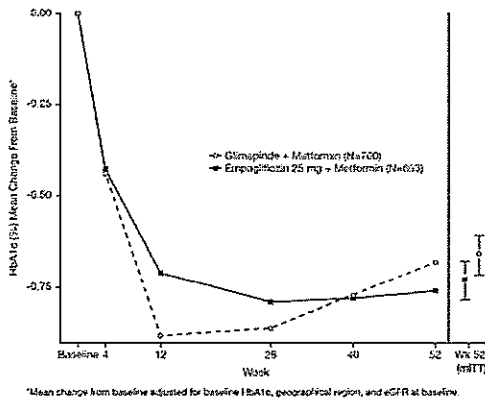
‡ ANCOVA p 值 < 0.0001 (體重和 FPG: 模型與 HbA1c 相同，但分別額外包含基線時體重/基線時 FPG)

§ FPG (mg/dL): empagliflozin 25 mg, n=764; glimepiride, n=779

表 9 Empagliflozin 併用 Metformin 及磺胺基嘧啶類藥物之安慰劑對照試驗於第 24 週時的結果

	Empagliflozin 10 mg + Metformin + SU N=225	Empagliflozin 25 mg + Metformin + SU N=216	安慰劑 + Metformin + SU N=225
HbA1c (%)			
基線 (平均值)	8.1	8.1	8.2
自基線起之變化 (校正後平均值)	-0.8	-0.8	-0.2
與安慰劑之差異 (校正後平均值) (95% CI)	-0.6 [†] (-0.8, -0.5)	-0.6 [†] (-0.7, -0.4)	—
達成 HbA1c < 7% 之病人數 (%)	55 (26%)	65 (32%)	20 (9%)
FPG (mg/dL)			

圖 3 每個時間點（完症者）及第 52 週時（mITT 族群）的校正後平均 HbA1c 變化 - LOCF 法



第 52 週時，收縮壓相較於基線的校正後平均變化為 -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 相較於基線的校正後平均變化在 empagliflozin 25 mg 組內為 -0.75%，在 glimepiride 組內為 -0.66%。校正後平均治療差異是 -0.09%，而 97.5% 信賴區間為 (-0.32%, 0.15%)（不含預設的不劣性邊界 0.3%）。Glimepiride 的平均每日劑量為 2.7 mg，而在美國的最大核准劑量為每日 8 mg。第 104 週的分析納入了符合及不符合併用血糖控制藥物數據，以及非治療期間的數據。在回診中未提供任何資訊的病人，其缺失數據是以所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，empagliflozin 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，每天一次 empagliflozin 25 mg 相較於 glimepiride，可在體重相較於基線的變化呈現統計顯著差異（empagliflozin 25 mg 組為 -3.1 kg，glimepiride 組為 +1.3 kg；ANCOVA-LOCF， p 值 <0.0001 ）。

針對有動脈粥樣硬化性心血管疾病之第二型糖尿病病人的 Empagliflozin 心血管結果試驗
Empagliflozin 用於治療有心血管疾病之第二型糖尿病成人病人，用以降低其心血管原因的死亡風險。對於經確認有穩定性動脈粥樣硬化性心血管疾病的第二型糖尿病成人病人，empagliflozin 對其心血管風險的影響如下述。

EMPA-REG OUTCOME 試驗為多中心、多國、隨機分組、雙盲、平行組別試驗，旨在針對動脈粥樣硬化性心血管疾病之糖尿病病人，比較 empagliflozin 與安慰劑添加於糖尿病及動脈粥樣硬化性心血管疾病標準治療法，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，即可依試驗主持人的判斷，對於糖尿病及動脈粥樣硬化性的治療進行調整，以確保能夠依照這些疾病的標準治療法來治療受試者。

總共有 7020 位病人接受治療 (empagliflozin 10 mg = 2345；empagliflozin 25 mg = 2342；安慰劑 =

2333)，並接受中位數 3.1 年的追蹤。大約 72% 的受試族群為白人，22% 為亞洲人，5% 為黑人。平均年齡為 63 歲，男性佔 72%。

在此項試驗中，基線時所有受試者的第二型糖尿病皆未獲有效控制 (HbA1c $\geq 7\%$)。基線時的 HbA1c 平均值为 8.1%，而且 57% 的受試者已罹患糖尿病超過 10 年。分別有 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病史。eGFR 平均值為 74 mL/min/1.73 m²。基線時，病人接受一種 (~30%) 或更多種 (~70%) 抗糖尿病藥物治療，包括 metformin (74%)、胰島素 (48%) 和磺脲類藥物 (43%)。

基線時所有的病人皆有確診的動脈粥樣硬化性心血管疾病，包括一種 (82%) 或更多種 (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%)。基線時，收縮壓平均值為 136 mmHg，舒張壓平均值為 76 mmHg，LDL 平均值為 86 mg/dL，HDL 平均值為 44 mg/dL，尿液中白蛋白對肌酐比值 (UACR) 平均值為 175 mg/g。基線時，約有 81% 的病人接受腎素血管收縮素系統抑制劑、65% 接受乙型阻斷劑、43% 接受利尿劑、77% 接受 statin 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血管事件 (MACE) 的時間。重大不良心血管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 mg 與 25 mg 劑量合併分析，設定風險邊界值為 1.3，使用 Cox 比例風險模型來檢定在重大不良心血管事件之風險比 (hazard ratio) 的不劣性，若透過不劣性檢定，則檢定在重大不良心血管事件上的優越性。使用分層檢定策略來控制多重檢定的第一類錯誤。

Empagliflozin 可顯著減少發生心血管原因死亡、首次非致命性心肌梗塞或首次非致命性中風之主要綜合評估指標的風險 (HR: 0.86; 95% 信賴區間: 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原因死亡風險顯著降低所致 (HR: 0.62; 95% 信賴區間: 0.49, 0.77)，非致命性心肌梗塞或非致命性中風的風險則未改變 (詳見圖 11 以及圖 4 和 5)。10 mg 和 25 mg empagliflozin 劑量組別的結果與兩劑量合併的結果一致。

表 11 在主要綜合評估指標與個別成分指標方面的治療效果

	安慰劑 N=2333	Empagliflozin N=4687	相較於安慰劑之風險比 (95% CI)
心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞及非致命性中風的綜合指標 (五項事件的時間) ^a	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接受治療資料集 (接受至少一種試驗藥物之受試者)

^b超越性檢定之 p 值雙邊為 0.04

^c事件總數

圖 4 首次重大不良心血管事件的累積發生率估計值

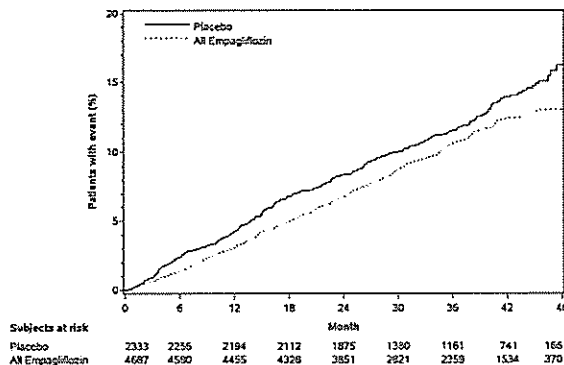
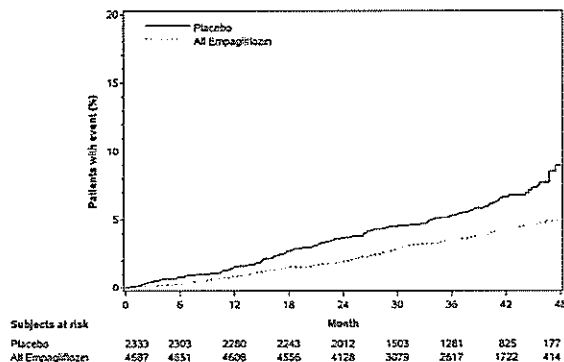


圖 5 心血管原因死亡的累積發生率估計值



就心血管原因死亡而言，empagliflozin 對於主要人口統計與疾病子群的療效一致，包括 30 歲以下至 45 歲/min/1.73 m² 的病人 (Jardiance 治療組 381 名，安慰劑組 189 名)。

在此項試驗中，99.2% 的受試者皆有存活狀態資料。在 EMPA-REG OUTCOME 試驗期間，總共有 463 例死亡個案。這些死亡個案大部分被歸於心血管原因死亡，非心血管原因死亡僅佔

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%)。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

4.1000 錠裝聚羧三乙炔 (PCTFE) 箔片盒裝。

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

乳酸中毒

告知病人 metformin 成分可能導致之乳酸中毒的危險性、症狀及容易導致該症狀發生的狀況。請病人若發生不明原因的過度倦怠、身體不適、肌肉痛、不尋常的嗜睡或其他非特定症狀，應立即停止服用恩美糖，並迅速就醫。視病人服用恩美糖期間，應避免飲酒並告知病人定期檢測腎功能的重要性。請指示病人在接受任何手術或麻醉程序之前，應告知醫護人員自己正在服用恩美糖，因為可能需暫時停用恩美糖，直到確認腎功能正常 (請參閱孕婦及注意事項 (5.1.1))。

酮酸中毒

請告知病人酮酸中毒為嚴重危及生命的情況，使用 empagliflozin 曾有酮酸中毒的案例通報，有時與疾病或平衡相關的其他危險因素有關。請指示病人如果出現符合酮酸中毒的症狀時，即使血糖並未上升，應立即就醫。請指示病人如果出現酮酸中毒的症狀 (包括噁心、嘔吐、腹痛、疲勞及呼吸困難)，應停用恩美糖並立即就醫 (請參閱孕婦及注意事項 (5.1.2))。

體液容量減少

告知病人服用恩美糖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 (請參閱孕婦及注意事項 (5.1.3))。告知病人脫水可能會增加發生低血壓的風險，請確保足夠的水分攝取。

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 (請參閱孕婦及注意事項 (5.1.4))。

併用胰島素與胰島素分泌物質時發生的低血糖

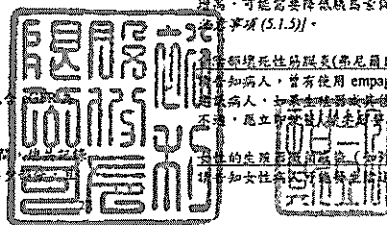
請告知病人恩美糖與胰島素分泌物質 (例如磺脲類藥物) 或胰島素併用時，發生低血糖風險會增高。可能需降低胰島素分泌物質或胰島素的劑量，以降低發生低血糖的風險 (請參閱孕婦及注意事項 (5.1.5))。

急性酮症酸中毒 (常見副作用)

請告知病人，曾有使用 empagliflozin (恩美糖的成分) 時出現急性酮症酸中毒 (常見副作用) 的病例。若病人，如發生酮症酸中毒或至重症區域出現疼痛或疲勞、發紅或腫脹伴隨發燒超過 38°C 或身體不適，應立即就醫 (請參閱孕婦及注意事項 (5.1.6))。

女性的生殖健康與避孕 (如排除陰道炎)

請告知女性病人，可能發生陰道炎的真菌感染，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(5.1.7)]。

男性的生殖道微生物感染(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(5.1.7)]。

維生素B12缺乏

請告知病人服用恩美糖時定期檢測血液學參數的重要性[請參閱警語及注意事項(5.1.9)]。

過敏反應

請告知病人，曾有使用 empagliflozin(恩美糖的成分)時出現嚴重過敏反應(例如荨麻疹與血管性水腫)的病例。建議病人，如果出現任何皮膚反應或血管性水腫，應立即通報，並停用藥物，直到諮詢開處方的醫師[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]。

實驗室檢測

請告知病人服用恩美糖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，以恩美糖治療可能對胎兒造成風險[請參閱在特殊族群注意事項(6.1)]。請指示病人，應在懷孕時儘快告知醫療專業人員。

哺乳

請告知病人，不建議在接受恩美糖治療期間餵哺母乳[請參閱特殊族群注意事項(6.2)]。

具有生育能力的病人

請告知病人，metformin 治療可能使得某些無排卵的停經前的病人開始排卵，而導致意外懷孕[請參閱特殊族群注意事項(6.3)]。

超過用藥

請指示病人依照處方服用恩美糖。若錯過一劑藥物，請盡速於記起時服用。請指示病人切勿於下一劑時服用雙倍劑量。

15 其他

修正日期: 2022 年 04 月

核准日期: 2022 年 08 月

製造廠

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece

國外許可經銷商

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商

台灣百靈依股格翰股份有限公司
台北市民生東路三段 2 號 12 樓

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：林佩箴
聯絡電話：(02)2787-8244
傳真：(02)2653-2071
電子郵件：peichen28@fda.gov.tw

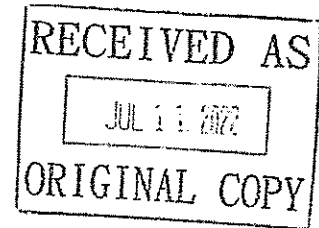
104



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7月6日
發文字號：衛授食字第1119024351號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：



主旨：有關貴公司申請「恩美糖膜衣錠5/500毫克」(衛部藥輸字第027035 號)等6張藥品許可證製造廠名稱及地址變更一案(案號：1119024351)，本部同意，請查照。

說明：

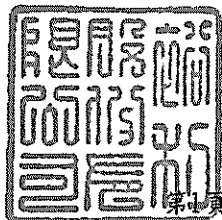
一、復貴公司111年5月9日111百(登)字第142號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：「Boehringer Ingelheim Ellas A.E.」製造廠名稱及地址變更，變更為「BOEHRINGER INGELHEIM HELLAS SINGLE MEMBER S.A.」(5TH KM PAANIA-MARKOPOULO, KOROPI ATTIKI, 19441, GREECE)。

三、核准許可證如下：

(一)「恩美糖膜衣錠5/500毫克」(衛部藥輸字第027035 號)。

(二)「恩美糖膜衣錠 5/850 毫克」(衛部藥輸字第 027036 號)。



(三)「恩美糖膜衣錠 5/1000 毫克」(衛部藥輸字第 027037 號)。

(四)「恩美糖膜衣錠 12.5/500 毫克」(衛部藥輸字第 027038 號)。

(五)「恩美糖膜衣錠 12.5/850 毫克」(衛部藥輸字第 027039 號)。

(六)「恩美糖膜衣錠 12.5/1000 毫克」(衛部藥輸字第 027040 號)。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
副本：

部長陳時中