

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

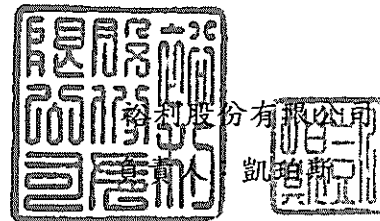
發文字號：112 裕字-第000099號

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 25mg Film-Coated Tablets(恩排糖膜衣錠25毫克)」(衛部藥輸字第026405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 25mg Film-Coated Tablets(恩排糖膜衣錠25毫克)」(衛部藥輸字第026405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22H1208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9日

發文字號：(112)百總字第008號

附 件：

請 貴公司函轉 Jardiance® 25mg Tablets (即 恩排糖®膜衣錠 25 毫克)使用單位為荷，行文內容如下：

主旨： 有關 Jardiance® 25mg Tablets (即 恩排糖®膜衣錠 25 毫克)之製造廠變更，詳細說明如下，請查照！

說明：

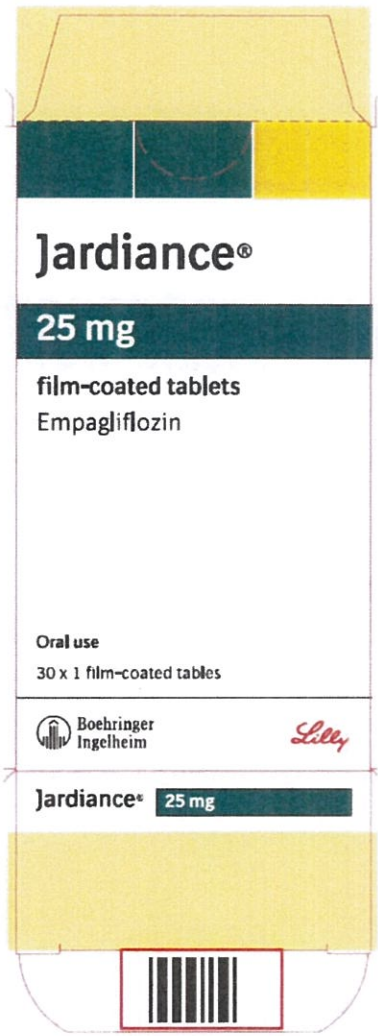
- 一、 承蒙 貴院支持與採購 Jardiance® 25mg Tablets (即 恩排糖®膜衣錠 25 毫克)，以下簡稱為『本產品』)，謹此致上十二萬分謝意。
- 二、 本產品製造廠變更，由舊廠(Ingelheim)轉換至新廠(Rottendorf)，藥物外盒、鋁箔、仿單皆有變更，起始批號 22H1208 將陸續供應至貴院使用。

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	4716675140953	4716675467876
鋁箔		

外盒



		
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:2021年09月 核定日期:2022年04月	修正日期:2022年04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。

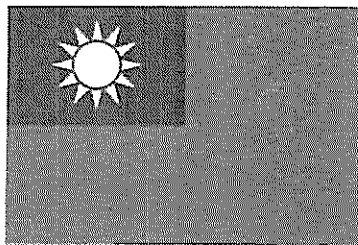
敬祝醫安！

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 026405 號

簽審文件號碼：DHA05202640502

中文名稱：恩排糖膜衣錠 25 毫克

英文名稱：Jardiance® 25mg 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.....25.000 MG

適應症：第二型糖尿病

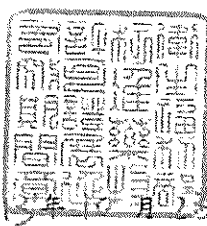
前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部

部長蔣丙煌

發證日期 103 年 10 月 23 日

有效日期 108 年 10 月 23 日

核准 展 延 至		年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號	036015643			

變更事項核	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 不建議用於第三型糖尿病病人或服用高劑量利尿劑的病人。 其 1061408012 10618.23 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。 1061408013 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)」 1061408014 他		

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 1086005735	衛生福利部 食品藥物管理署 6 號公 中華民國 108 年 11 月 08 日

恩替糖[®] 膜衣錠 25毫克

Jardiance[®] 25mg Film-Coated Tablets

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 026405 號

1 性狀

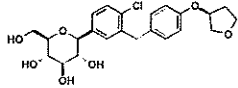
1.1 有效成分及含量

每顆JARDIANCE 膜衣錠均含有25 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-

furan-1-yloxy]phenyl]methyl]phenyl]-, (1S)。其分子式為C₂₃H₂₇ClO₇，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)、交聯羥甲基纖維素鈉 (crosscarmellose sodium)、膠體二氧化矽 (colloidal silicon dioxide) 以及 硬脂酸鎂 (magnesium stearate)；此外，膜衣亦含有下列無活性成分：羥丙甲纖維素 (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

膜衣錠

1.4 藥品外觀

JARDIANCE (empagliflozin) 25 mg錠劑為淡黃色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠，其中一面壓印「S 25」字樣，另一面則壓印直達格倫公司標誌。

2 適應症

2.1 血糖控制

第二型糖尿病 [請參閱臨床試驗(12)]。

2.2 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。

2.3 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 [請參閱警告及注意事項 (5.1.1)]。

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 [請參閱警告及注意事項 (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 [請參閱警告及注意事項 (5.1.2)、在特定族群的使用 (6.7)]。

3.1.2 建議劑量

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結果。JARDIANCE的建議劑量為每日早上一次，每次10 mg，可與食物一起服用，亦可空腹服用。當耐受性良好，可將劑量提升至25 mg做為進一步的血糖控制。

3.1.3 腎功能不全者

表 1 各種腎功能狀態病人的 JARDIANCE 建議劑量

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 , End-Stage Renal Disease (ESRD)或透析	禁用JARDIANCE

4 禁忌

- 曾對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 [請參閱警告及注意事項 (5.1.7)]。
- 患有重度腎功能不全 (eGFR小於30 mL/min/1.73 m²)、末期腎病或正接受透析 [請參閱特殊族群注意事項 (6.7)]。

5 警告及注意事項

5.1 警告/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，相對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 [請參閱適應症(2)及用法用量(3)]。

接受JARDIANCE治療的病人如果有出現重度假性酮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酮酸中毒預期呈現的血糖濃度 (通常低於250 mg/dL)。病人就診時的徵象與症狀符合脫水及重度假性酮酸中毒之診斷，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：胰島素劑量調降、急性發性感染、熱量攝取減少、手術、可能導致胰島素不足的胰臟疾病 (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較易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)]。請在已知較可能發生酮酸中毒的其他臨床情形下 (例如因急性感染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漿肌酐急性過度的變化 [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

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

5.1.4 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 (8.2)]。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(包括恩替糖)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。

對於接受恩替糖治療如有出現生殖器或會陰區域疼痛、壓痛、紅斑或腫脹並伴隨發熱或身體不適的病人，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，可進行手術清創，停用恩替糖，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 生殖道感染

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

5.1.7 過敏反應

在JARDIANCE上市後使用經驗中，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，立即按照標準醫療流程治療，並監測直至徵象和症狀消失。

JARDIANCE禁用於曾對empagliflozin或JARDIANCE中其他賦形劑有嚴重過敏反應者 [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. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕

風險估量

由於JARDIANCE的動物研究資料顯示有不良腎臟影響，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。懷孕期間糖尿病控制不佳可能對母親和胎兒造成風險。[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，均為最大臨床劑量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HbA1c > 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HbA1c > 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。在美國一般族群經臨床認定的懷孕病例中，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

疾病相關藥物和/或胎前/胎兒之風險：懷孕期間若有控制不良的糖尿病，會增加母體發生糖尿病酮症酸中毒、子癇前症、自發性流產、早產和分娩併發症的風險。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、巨嬰症相關疾病的風險。

資料

藥物資料

的年度研究的結果顯示，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。這些結果是在大鼠腎臟發育期間(相當於人類腎臟發育的第二孕晚期和第三孕期)暴露於藥物時發生。

大鼠和兔子的胎前胎兒發育試驗顯示，empagliflozin是在相當於人類器官形成期(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，分別相當於最大臨床劑量25 mg的48與128倍) 下來對發育造成不良影響。在引發大鼠母體毒性的更高劑量下，若使用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病例會增加。在大鼠中，empagliflozin會穿過胎盤到達胎兒組織，於兔子施用較高的empagliflozin劑量 (700 mg/kg的每日劑量，相當於最大臨床劑量25 mg的13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，給予empagliflozin以最高100 mg/kg的每日劑量 (均相當於最大臨床劑量25 mg的16倍)，自妊娠第6天開始施用至分娩後第20天 (斷奶) 為止，且並未產生母體毒性。在大於或等於30 mg/kg的每日劑量下 (均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

風險估量

關於JARDIANCE是否會進入人類的乳汁以及對乳兒是否產生不良影響，目前相關的資料有限。Empagliflozin會分泌到授乳中大鼠的乳汁中，因此可能對人類乳兒產生不良影響。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)，因此可能對人類乳兒產生不良影響。因此，在服用JARDIANCE期間，應避免哺乳。因為JARDIANCE可能對接受母乳的嬰兒造成不良影響，所以服用JARDIANCE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天的大鼠給予單劑口服藥物之後，empagliflozin會分泌到乳汁中，empagliflozin在乳汁中的濃度為母體血液濃度的1/10。

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)。

6.4 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% [請參閱警告及注意事項 (5.1.2)] 以及不良反應 (8.2)]。

6.6 肝動能不全

JARDIANCE可用於肝動能不全病人 [請參閱藥物的動力學特性(11)]。

6.7 腎動能不全

於一項針對輕度及中度腎動能不全(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 (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之間的腎絲球過濾率估計值、91名使用JARDIANCE的病人具有介於45和60 mL/min/1.73 m²之間的腎絲球過濾率估計值，而97名病人具有介於30和45 mL/min/1.73 m²之間的腎絲球過濾率估計值。JARDIANCE 25 mg的降血糖療效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 [請參閱警告及注意事項(5.1.2)]。在一項大型心血管結果試驗中，1819名具有低於60 mL/min/1.73 m²之腎絲球過濾率估計值之腎動能不全病人接受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(12)]。JARDIANCE的療效及安全性，尚未於重度腎動能不全、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療效 [請參閱用法用量 (3)、禁忌症 (4) 以及警告及注意事項 (5.1.1, 5.1.3)]。

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及排尿次數增加，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，請評估體液狀態及腎功能。體液容量減少之病人，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。
胰岛素或胰島素促泌劑	

5

表3 在以安慰劑對照的JARDIANCE 單獨療法合併療法臨床試驗群中，在JARDIANCE 治療產生 $\geq 2\%$ ，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 ^a	7.6	9.3	7.6
女性生殖器官感染 ^a	1.5	5.4	6.4
上呼吸道感染	3.8	3.1	4.0
視力增加 ^a	1.0	3.4	3.2
血脂異常	3.4	3.9	2.9
關節痛	2.2	2.4	2.3
男性生殖器官感染 ^a	0.4	3.1	1.6
噁心	1.4	2.3	1.1

^a試驗預設之不良反應類別，包括(但不限於)：泌尿道感染、無症狀之膀胱炎、膀胱炎。

^b女性生殖器官感染包括下列不良反應：外陰陰道菌感染、陰道感染、外陰炎、外陰陰道念珠菌病、生殖器疱疹、生殖器念珠菌病、生殖器真菌感染、生殖器泌尿道感染、外陰陰道炎、子宮頸炎、泌尿生殖道真菌感染、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)。

^c試驗預設之不良反應類別，包括(但不限於)：多尿、頻尿和夜尿。

^d男性生殖器官感染包括下列不良反應：龜頭包皮炎、龜頭炎、生殖器真菌感染、生殖器泌尿道感染、念珠菌性陰炎、陰囊腫痛、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=537)。

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可引起滲透性利尿，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整數據顯示，體液容量減少相關不良反應(如「居家」血壓下降、收縮壓下降、脫水、低血壓、低血容、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 [請參閱在特定族群的使用 (6.5, 6.7)]。

排尿增加

涵蓋五項安慰劑對照臨床試驗的統整數據顯示，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會提高血清肌酐並降低腎絲球過濾率估計值(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。

7

臨床上的影響	JARDIANCE與胰島素或胰島素促泌劑(例如磺脲類藥物)併用，會增加低血糖的發生風險
處置	JARDIANCE與胰島素促泌劑(例如磺脲類藥物)或胰島素併用時，可能需降低胰島素促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，不建議以檢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 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 [請參閱警告及注意事項 (5.1.1)]
- 體液容量減少 [請參閱警告及注意事項 (5.1.2)]
- 尿路感染及腎盂腎炎 [請參閱警告及注意事項 (5.1.3)]
- 併用胰島素與胰島素促泌劑時發生的低血糖 [請參閱警告及注意事項 (5.1.4)]
- 會陰部壞疽性膿膜炎(弗尼爾氏壞疽) [請參閱警告及注意事項(5.1.5)]
- 生殖器官感染 [請參閱警告及注意事項 (5.1.6)]
- 過敏反應 [請參閱警告及注意事項 (5.1.7)]
- 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 上升 [請參閱警告及注意事項 (5.1.8)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，因此在某一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法與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。

評估JARDIANCE 10 mg和25 mg的安慰劑對照試驗之統整

表3的數據是由4項24週安慰劑對照試驗，以及1項使用胰島素的安慰劑對照試驗之18週數據統整而來。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%為黑人或非裔美國人。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，經確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(平均腎絲球過濾率估計值為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%。

6

表4 在4項24週安慰劑對照試驗的統整數據和腎動能不全試驗中，血清肌酐和腎絲球過濾率估計值(eGFR)相較於基準點的變化

		24週安慰劑對照試驗的統整數據		
		安慰劑	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
基準點平均值	N	825	830	822
	肌酐(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
	肌酐(mg/dL)	0.00	0.02	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	-1.3	-1.4
24週時的變化	N	708	769	754
	肌酐(mg/dL)	0.00	0.01	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	-0.6	-1.4
中度腎功能不全 ^a				
基準點平均值	N	187	--	187
	肌酐(mg/dL)	1.49	--	1.46
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	44.3	--	45.4
12週時的變化	N	176	--	179
	肌酐(mg/dL)	0.01	--	0.12
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.1	--	-3.8
24週時的變化	N	170	--	171
	肌酐(mg/dL)	0.01	--	0.10
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.2	--	-3.2
52週時的變化	N	164	--	162
	肌酐(mg/dL)	0.02	--	0.11
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.3	--	-2.8
治療終止後變化 ^c	N	98	--	103
	肌酐(mg/dL)	0.03	--	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.16	--	1.48

^a在治療期間觀察之案例

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

^c終止治療後約3週

低血糖

低血糖的發生率(按照試驗區分)已列於表5。JARDIANCE與胰島素或磺脲類藥物併用時，低血糖的發生率會上升。

表5 臨床安慰劑對照試驗中，嚴重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)
總數 (%)	0.4	0.4	0.4
嚴重 (%)	0	0	0
與Metformin併用 (24週)	安慰劑 (n=206)	JARDIANCE 10 mg + Metformin (n=217)	JARDIANCE 25 mg + Metformin (n=214)
總數 (%)	0.5	1.8	1.4
嚴重 (%)	0	0	0
與Metformin + 磺脲類藥物併用 (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)
總數 (%)	8.4	16.1	11.5

8

風量 (%)	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)
飽和 (%)	18	12	24
風量 (%)	0	0	0
與Metformin併用 (18週)	安慰劑 (n=170)	JARDIANCE 10 mg (n=169)	JARDIANCE 25 mg (n=155)
飽和 (%)	20.6	19.5	28.4
風量 (%)	0	0	13
與Metformin併用 (18週)	安慰劑 (n=188)	JARDIANCE 10 mg (n=186)	JARDIANCE 25 mg (n=189)
飽和 (%)	37.2	39.8	41.3
風量 (%)	0.5	0.5	0.5

*飽和風量事件：血清或尿葡萄糖值低於或等於70 mg/dL。

*風量風量事件：需要協助（無論血糖值為何）。

*受治療（曾接受至少一次試驗藥物的人）。

*最初的18週治療期內不得調整試驗藥物的劑量。

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、生殖道真菌感染、外陰陰道念珠菌病，以及外陰炎）的發生率是以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，包皮的發生率高於接受安慰劑治療者（0%）。

泌尿道感染

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）的發生率均高於安慰劑組（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%（參閱附錄表3及注意事項（6.5））。

實驗室檢測

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。

9

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%（參閱附錄表3及注意事項（5.1））。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組均上升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來，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
- 尿酸血症與腎炎
- 會陰部壞疽性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)
- 血管性水腫
- 急性腎損傷
- 皮膚反應 (例如皮疹、蕁麻疹)

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的效果進行研究。

10 藥理特性

10.1 作用機制

第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (SGLT2) 負責再吸收由腎球濾過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。

10.2 藥效藥理特性

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，而且每日服用一次25 mg empagliflozin後，效果可維持至4週。治療結束時，平均排泄量為78 g/d；若每日服用一次10 mg empagliflozin，則平均排泄量為64 g/d（參閱附錄表3及試驗資料(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天的試驗中，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。

心臟電生理學

在一項隨機雙盲、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）、mosifloxacin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

致癌性、致突變性、生育力受損

致畸性

10

已於CD-1小鼠和Wistar大鼠中進行的2年試驗評估本藥的致癌性，Empagliflozin在100、300或700 mg/kg/d（均為最大臨床劑量25 mg所產生之暴露量的72倍）的劑量下不會增加雄性大鼠的腫瘤發生率；在雌性大鼠方面，於700 mg/kg/d（均為最大臨床劑量25 mg所產生之暴露量的42倍）的劑量下，睪丸腺瘤已結石管腺瘤的病例顯著增加。Empagliflozin在100、300或1000 mg/kg/d（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/d（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瘤和腎髓癌的病例，這些腫瘤可能與主要存在於雄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/d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接受治療的雄性或雌性大鼠的交配、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第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)。給予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%，此種對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，穩定狀態的假分佈體積 (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的假末端消除半衰期 (apparent terminal elimination half-life) 為12.4小時，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，穩定期的累積率達22%，與口服清除率一致。

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苷酸 (glucuronide) 共軛物 (2-O-, 3-O-以及6-O-葡萄糖苷酸)，每種代謝物的全身暴露量小於總藥物相關成分的16%；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-5'-二磷酸-葡萄糖苷酸轉移酶 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) 的葡萄糖苷酸化作用。

排泄

健康受試者口服¹⁴C-empagliflozin溶液後，約95.6%的藥物相關放射性活性經由其他 (41.2%) 或尿液 (54.4%) 排除，大部分是從中測得的藥物相關放射性活性物為未發生變化的原形藥物 (unchanged parent drug)，而約半數尿排泄出的藥物相關放射性活性物為未發生變化的原形藥物。

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) 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受試者高約18%、20%、66%以及48%；相較於腎功能正常的受試者，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，輕與中度腎功能不全病人的empagliflozin最低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，在尿中以原始型態排出的該部分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48%。

年齡、身體質量指數和入種的影響

群體藥物動力學分析結果顯示，年齡、身體質量指數 (BMI)、性別以及入種（區分亞洲人和主要為白人）對於empagliflozin的藥物動力學性質不存在具有臨床意義的影響（參閱附錄表3及注意事項（6.5））。

藥物交互作用

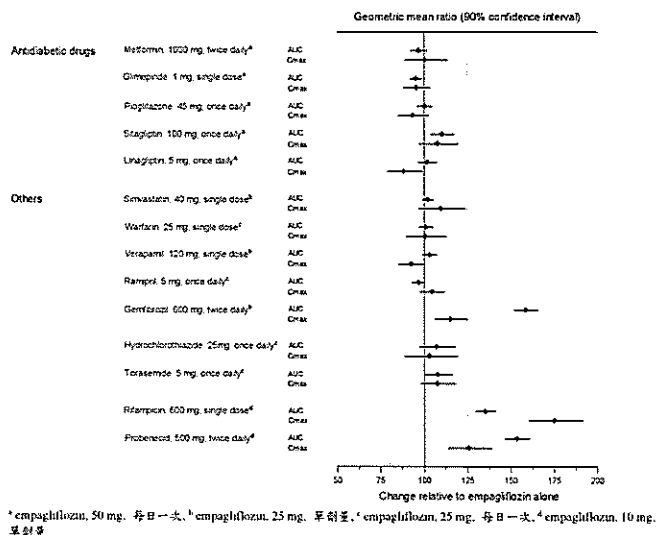
體外藥物交互作用評估

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等尿苷-5'-二磷酸-葡萄糖苷酸轉移酶的葡萄糖苷酸化作用，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兩誘導蛋白 (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及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，此種交互作用的臨床意義不明。

圖 1 各種藥物對Empagliflozin藥物動力學的影響。圖中顯示AUC (C_{max} 之比值的90%信賴區間) 與AUC (C_{max} 之比值的90%信賴區間) 之比值。圖中顯示AUC (C_{max} 之比值的90%信賴區間) 與AUC (C_{max} 之比值的90%信賴區間) 之比值。圖中顯示AUC (C_{max} 之比值的90%信賴區間) 與AUC (C_{max} 之比值的90%信賴區間) 之比值。

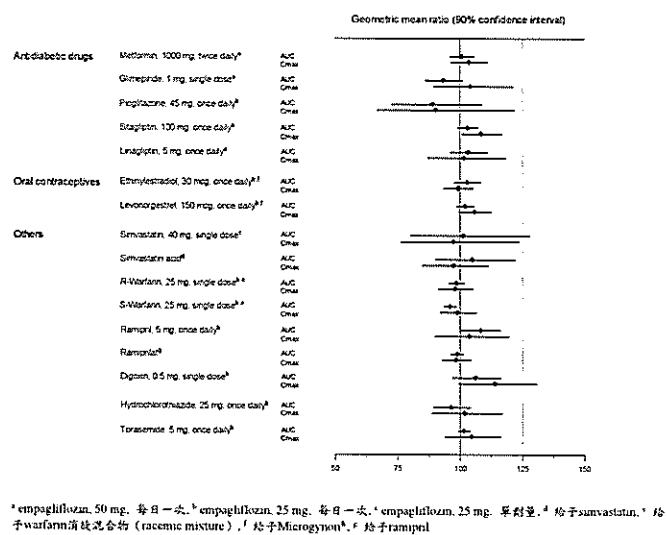


治療健康受試者時，empagliflozin對metformin、glimepiride、pioglitazone、sitagliptin、linagliptin、warfarin、digoxin、ramipril、simvastatin、hydrochlorothiazide、torasemide以及口服避孕藥之藥物動力學並無具有臨床相關性的影響（見圖2）。

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%)]

HbA1c (%) ^a	N=224	N=224	N=228
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)	-0.9 ^b (-1.0, -0.7)	—
達成HbA1c <7%之病人人數 (%)	72 (35%)	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)	-3.8 ^b (-4.4, -3.2)	—

^a序訂版意圖治療時，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9.4%、9.4%和30.7%的數據是以插補所得。
^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)。
^cFPG (mg/dL)：JARDIANCE 10 mg組，n=223；JARDIANCE 25 mg組，n=223；安慰劑組，n=226



* empagliflozin, 50 mg，每日一次。* empagliflozin, 25 mg，每日一次。* empagliflozin, 25 mg，單劑量。* 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

血糖控制

已在臨床試驗中對JARDIANCE單獨療法以及與metformin、磺胺嘧啶類藥物、pioglitazone、linagliptin及胰岛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內下降的現象，在按照性別、人種、地理區域、基準點BMI以及糖尿病時間所區分的不同次組中，都可以觀察得到。

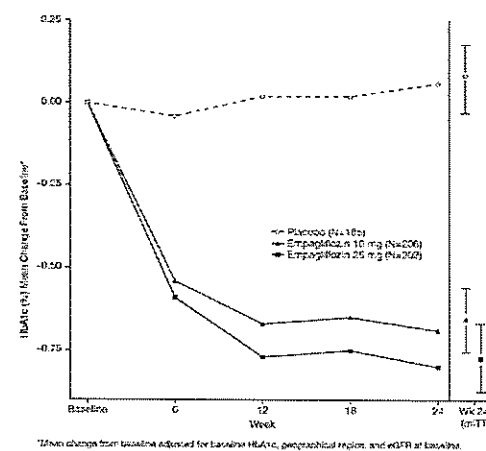
單獨療法

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週時的结果

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

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了-2.6 mmHg (經安慰劑調整，p值=0.0231)，而隨機分配至25 mg JARDIANCE組的病人則顯著低了-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週時的结果

	JARDIANCE 10 mg + Metformin N=217	JARDIANCE 25 mg + Metformin N=213	安慰劑 + Metformin N=207
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 + metformin 之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-0.6 ^b (-0.7, -0.4)	-0.6 ^b (-0.8, -0.5)	—
達成HbA1c <7%之病人人數 (%)	75 (38%)	74 (39%)	23 (13%)
FPG (mg/dL) ^c			
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	—

體重	82	82	80
基線點 (平均值)	-2.5	-2.9	-0.5
自基線點起之變化 (調整後平均值)	-2.0 (-2.6, -1.4)	-2.5 (-3.1, -1.9)	-
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-	-	-

*修訂版圖表顯示，根據第24週時缺少的數據時，係採用以缺損期間的最後觀察值 (LOCF法)。第24週時，根據分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg和安慰劑組的病人中，分別有9.7%、14.1%和24.6%的數據是以插補而得。
 †由ANCOVA法得到的p值<0.0001 (HbA1c: ANCOVA模型包含基線點HbA1c、治療、腎功能、地區、體重和FPG; 模型與HbA1c相同，但分別額外包含基線點體重/基線點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降低了4.1 mmHg (經安慰劑校正，p值<0.0001)，而JARDIANCE 25 mg組則顯著降低了4.8 mmHg (經安慰劑校正，p值<0.0001)。

併用Metformin合併療法

總計有1364名第二型糖尿病患者參與一項評估JARDIANCE併用metformin作為初始治療或與現有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7.0和10.5%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 (%)								
基線點 (平均值)	8.7	8.7	8.8	8.7	8.6	8.9	8.7	8.6
自基線點起之變化 (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 (-0.9, -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每日服用兩次之單日總劑量
^bp-value < 0.0002 (意向分析校正[觀察的數據]) MMRM模型包含治療、腎功能、地區、白蛋白、白蛋白以及HbA1c基線值
^cp-value < 0.005 (意向分析校正[觀察的數據]) MMRM模型包含治療、腎功能、地區、白蛋白、白蛋白以及HbA1c基線值

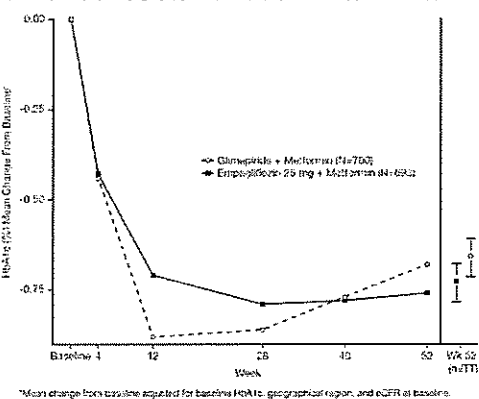
併用Metformin與磺胺基嘧啶類藥物的合併療法

總計有 666 名第二型糖尿病患者參與一項評估JARDIANCE 併用metformin以及磺胺基嘧啶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7.0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)。

基線點 (平均值)	150	150
自基線點起之變化 (調整後平均值)	-19	-9
與glimepiride之差異 (調整後平均值)	-11	-
體重		
基線點 (平均值)	82.5	83
自基線點起之變化 (調整後平均值)	-5.9	2.0
與glimepiride之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-5.9 (-6.3, -5.5)	-

*修訂版圖表顯示，根據第52週時缺少的數據時，係採用以缺損期間的最後觀察值 (LOCF法)。第52週時，根據分配至JARDIANCE 25 mg和glimepiride組的病人中，分別有13.3%和21.9%的數據是以插補而得。
 †由ANCOVA法得到的p值<0.0001 (HbA1c: ANCOVA模型包含基線點HbA1c、治療、腎功能、地區、體重和FPG; 模型與HbA1c相同，但分別額外包含基線點體重/基線點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，收縮壓相較於基線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相較於基線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每日8 mg。第104週的分析納入了含及不含併用血糖控制藥物的數據，以及非治療期間的數據。在回診中未提供任何資訊的病人，其缺失數據係以觀察到的非治療期間數據插補而得。在多重重複分析中，JARDIANCE 25 mg組有13.9%的數據是由插補而得，而glimepiride組則為12.9%。
 第104週時，觀察體重前後的變化(相較於基線點)，在JARDIANCE 25 mg/d，與glimepiride組比較，呈現統計顯著差異 (JARDIANCE 25 mg組為-3.1 kg，而glimepiride組為+1.3 kg; ANCOVA-LOCF, p值<0.0001)。

表 9 JARDIANCE併用Metformin或磺胺基嘧啶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=235
HbA1c (%)			
基線點 (平均值)	8.1	8.1	8.2
自基線點起之變化 (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 ^b (-0.8, -0.5)	-0.6 ^b (-0.7, -0.4)	-
達成HbA1c < 7%之病人 (%)	55 (26%)	65 (32%)	20 (9%)
FPG (mg/dL)			
基線點 (平均值)	151	156	152
自基線點起之變化 (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			
基線點 (平均值)	77	78	76
自基線點起之變化 (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)	-2.6 ^b (-3.0, -1.8)	-2.7 ^b (-3.3, -2.1)	-

*修訂版圖表顯示，根據第24週時缺少的數據時，係採用以缺損期間的最後觀察值 (LOCF法)。第24週時，根據分配至JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg和安慰劑組的病人中，分別有17.8%、16.7%和25.3%的數據是以插補而得。
 †由ANCOVA法得到的p值<0.0001 (HbA1c: ANCOVA模型包含基線點HbA1c、治療、腎功能、地區、體重和FPG; 模型與HbA1c相同，但分別額外包含基線點體重/基線點FPG。)
 ‡FPG (mg/dL): JARDIANCE 10 mg組, n=225; JARDIANCE 25 mg組, n=215; 安慰劑組, n=224

併用linagliptin作為Metformin療法的輔助藥物

在一項686名第二型糖尿病患者曾參加的雙盲、活性對照試驗中，評估JARDIANCE 10 mg或25 mg併用linagliptin 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患者，經2週的單方安慰劑導入期之後，仍無法妥善控制病情且HbA1c落在7.0和10.5%之間的病人，以1:1:1:1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、linagliptin 5 mg，或linagliptin 5 mg與JARDIANCE 10 mg或25 mg組成的固定劑量複方劑。
 第24週時，JARDIANCE 10 mg/d或25 mg/d併用linagliptin 5 mg/d的治療組，相較於個別成分單用治療，在HbA1c (p值<0.0001) 和FPG (p值<0.001) 均有統計上顯著的改善，與linagliptin 5 mg治療相比，JARDIANCE/linagliptin 25 mg/5 mg或JARDIANCE/linagliptin 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患者參與一項評估JARDIANCE之療效的雙盲glimepiride 對照試驗。
 經2週導入期後血糖控制仍不佳且HbA1c介於7.0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涵蓋0.3%的預設非劣性邊界值，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/d。

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=789
HbA1c (%)		
基線點 (平均值)	7.9	7.9
自基線點起之變化 (調整後平均值)	-0.7	-0.7
與glimepiride之差異 (調整後平均值) (97.5% CI)	-0.07 ^b (-0.15, 0.01)	-
FPG (mg/dL)		

併用pioglitazone合併療法 (有或無Metformin)

總計有 498 名第二型糖尿病患者參與一項評估JARDIANCE 併用pioglitazone (有或無metformin) 時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患者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7.0和10%之間的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 (%)			
基線點 (平均值)	8.1	8.1	8.2
自基線點起之變化 (調整後平均值)	-0.6	-0.7	-0.1
與安慰劑之差異 + pioglitazone (調整後平均值) (95% CI)	-0.5 ^b (-0.7, -0.3)	-0.6 ^b (-0.8, -0.4)	-
達成HbA1c < 7%之病人 (%)	36 (24%)	48 (30%)	12 (8%)
FPG (mg/dL)			
基線點 (平均值)	152	152	152
自基線點起之變化 (調整後平均值)	-17	-22	7
與安慰劑之差異 + pioglitazone (調整後平均值) (97.5% CI)	-23 ^b (-31.8, -15.2)	-28 ^b (-36.7, -20.2)	-
體重			
基線點 (平均值)	78	79	78
自基線點起之變化 (調整後平均值)	-2.0	-1.8	0.6
與安慰劑之差異 (調整後平均值) (95% CI)	-2.6 ^b (-3.4, -1.8)	-2.4 ^b (-3.2, -1.6)	-

*修訂版圖表顯示，根據第24週時缺少的數據時，係採用以缺損期間的最後觀察值 (LOCF法)。第24週時，根據分配至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。
 †由ANCOVA法得到的p值<0.0001 (HbA1c: ANCOVA模型包含基線點HbA1c、治療、腎功能、體重和FPG; 模型與HbA1c相同，但分別額外包含基線點體重/基線點FPG。)
 ‡FPG (mg/dL): JARDIANCE 10 mg組, n=163

併用胰島素之併用療法 (有或無Metformin及磺胺基嘧啶類藥物)

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患者參與一項評估JARDIANCE 在78週期間作為胰島素併用治療藥物時所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/或磺胺基嘧啶類藥物作為背景治療)，安慰劑調整期後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週時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及磺胺基嘧啶類藥物作為背景治療) 在治療18週和78週後，可使HbA1c和FPG產生統計上顯著的下降，且體重相較於安慰劑，JARDIANCE 10 mg或25 mg每日一次也會產生統計上顯著的下降。

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 10 mg + 胰島素 N=169	安慰劑 + 胰島素 N=155	JARDIANCE 10 mg + 胰島素 N=169	安慰劑 + 胰島素 N=155
HbA1c (%) ^a				
基準點 (平均值)	8.3	8.3	8.3	8.3
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-0.6	-0.7	-0.4	-0.6
與安慰劑之差異 (調整後平均值, 95% CI)	-0.6 ^b (-0.8, -0.4)	-0.7 ^b (-0.9, -0.5)	-0.5 ^b (-0.7, -0.3)	-0.7 ^b (-0.9, -0.5)
達到HbA1c <7%之病人 (%)	18.0	19.5	12.0	17.5
體重 (kg)				
基準點 (平均值)	138	146	138	146
自基準點起之變化 (調整後平均值, SE)	-17.9 (3.2)	-19.1 (3.3)	-10.1 (3.2)	-15.2 (3.4)
與安慰劑之差異 (調整後平均值, 95% CI)	-28.2 ^b (-37.0, -19.5)	-29.5 ^b (-38.4, -20.6)	-12.9 ^b (-21.9, 3.9)	-17.9 ^b (-27.0, -8.8)
體重 (kg)				
基準點 (平均值)	92	95	92	95
自基準點起之變化 (調整後平均值)	-1.8	-1.4	-0.1	-2.4
與安慰劑之差異 (調整後平均值, 95% CI)	-1.7 ^b (-3.0, -0.5)	-1.3 ^b (-2.5, -0.0)	-3.0 ^b (-4.4, -1.7)	-3.0 ^b (-4.4, -1.6)

^a 仿訂版國際治療指南，根據第18週和第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，根據隨機分配至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%的數據是以插值而得。第78週時，根據隨機分配至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%的數據是以插值而得。

^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、日誌、以及日誌和治療的交互作用；體重: MMRM模型包含基準點體重、基準點HbA1c、治療、地區、日誌、以及日誌和治療的交互作用)。

^c p值=0.0049

^d p值=0.0052

^e p值=0.0463

作為MDI胰島素 (有或無Metformin) 的輔助療法與之併用

共有563名使用每日多次針劑 (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，血糖控制仍然不佳的病人被隨機分配到加上JARDIANCE 10 mg、JARDIANCE 25 mg或安慰劑的療法。病人在進入試驗前、導入期間及最初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)。

針對具有動脈粥樣硬化性心血管疾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，比較當empagliflozin與安慰劑添加於糖尿病及動脈粥樣硬化性心血管疾病的標準治療法，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。未試驗共有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63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平均值為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，分別均有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平均值為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%)、磺胺基嘧啶類藥物(43%)。

基準點時所有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為136 mmHg、舒張壓平均值為76 mmHg、低密度脂蛋白(LDL)平均值為86 mg/dL、高密度脂蛋白(HDL)平均值為44 mg/dL，而尿蛋白/肌酐比值(UACR)平均值為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β型交感神經阻斷劑、43%接受利尿劑、77%接受阿司匹林類藥物，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至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與25 mg劑量合併分析。針對預先指明的風險階層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)上的不劣性，以及若證明不劣性，則檢定在重大不良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。

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和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劑量組合併的结果一致。

表15 主要綜合評估指標與個別成分指標的治療效果^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(至首次發生的時間) ^b	282 (12.1%)	490 (10.5%)	0.86 (0.74, 0.99)
非致命性心肌梗塞 ^c	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 ^c	137 (5.9%)	172 (3.7%)	0.62 (0.49, 0.77)

^a 接受治療者資料收集：接受至少一劑試驗藥物的受試者。

^b 雙端性p值 (雙尾) 為0.04

^c 事件總數

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

^a 仿訂版國際治療指南，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，根據隨機分配至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%的數據是以插值而得。

^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標準。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

總共有 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) 以及在特定族群的使用 (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

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

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

^b eGFR為30到低於90 mL/min/1.73 m²、仿訂版國際治療指南，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，根據隨機分配至JARDIANCE 25 mg和安慰劑組的病人中，分別有24.6%和26.2%的數據是以插值而得。

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)、用法及用量 (3) 以及特殊族群注意事項 (6.7)]。

圖5 首次重大不良心血管事件的累積發生率估計值

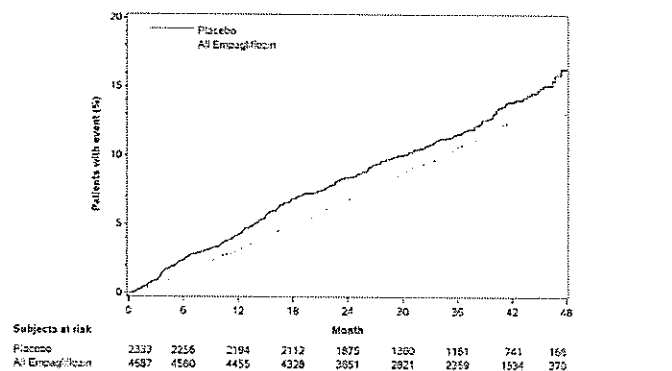
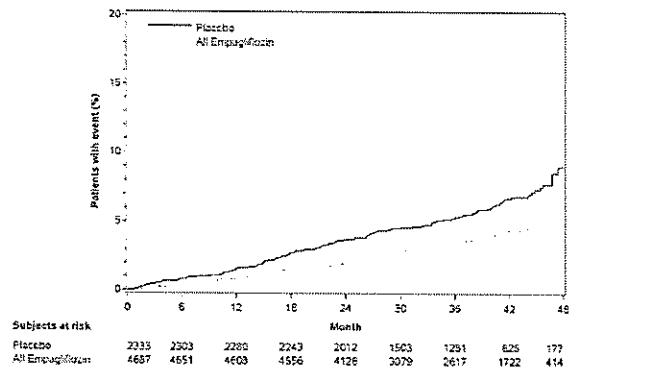


圖6 心血管原因死亡之累積發生率估計值



就心血管原因死亡而言，empagliflozin對於各個主要人口統計與疾病干群的療效一致，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，92.2%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，非心血管原因死亡佔少部分，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%)。

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 (5.1.1)]。

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

會陰部壞疽性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)

- 請告知病人，曾有使用恩替糖時出現會陰部壞疽性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)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腫痛、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(如皮膚紅腫、發紅或腫脹)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，並立即停止服用 JARDIANCE [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時尿液分析中的酮酸可能呈陽性。

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快告知醫師。

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)]。

藥物相互作用

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

製造廠/廠址

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany

分包裝廠/廠址

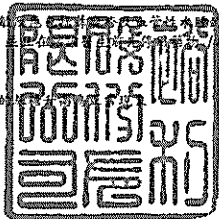
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Germany

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04月
核定日期:2022年06月



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

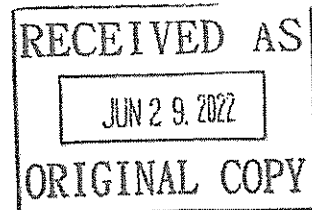
地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：陳汝芬
聯絡電話：02-2787-7686
傳真：
電子郵件：rfchen@fda.gov.tw

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1101499586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25毫克」(衛部藥輸字第026405號)成品製造廠變更一案，本部同意，請查照。

說明：

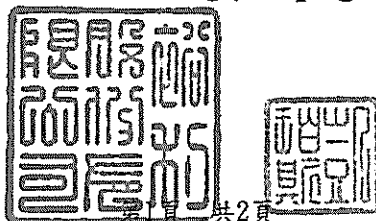
一、復貴公司110年11月5日110百(登)字第261號藥品變更登記申請書。

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)、26.4



kg(Film coating suspension)及4,400,000 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