恩排糖®膜衣錠 10毫克
恩排糖®膜衣錠 25毫克
Jardiance® 10mg Film-Coated Tablets
Jardiance® 25mg Film-Coated Tablets

Boehringer Ingelheim

Lilly

衛部藥輸字第026406號
衛部藥輸字第026405號

完整處方資訊

1 適應症與用法

1.1 血糖控制

第二型糖尿病*[請參閱臨床試驗(14)]*。

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成人病人時，JARDIANCE可降低心血管原因死亡的風險。

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 用法用量

本藥須由醫師處方使用

2.1 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，作爲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的建議劑量爲每日早上一次、每次10 mg，可與食物一起服用，亦可空腹服用。當耐受性良好，劑量可提升至25 mg *[請參閱臨床試驗(14)]*。

針對體液容量減少的病人，建議在開始服用JARDIANCE前先矯治此一狀況*[請參閱警語及注意事項(5.1)、在特定族群的使用(8.5)，以及病人諮詢資訊(17)]*。

2.2 腎功能不全者

開始使用JARDIANCE前建議先評估腎功能，並於之後定期評估。

腎絲球過濾率估計值低於30 mL/min/1.73 m^2的病人，並不建議服用JARDIANCE。

在腎絲球過濾率估計值大於或等於30 mL/min/1.73 m^2的病人中，無須調整劑量。

若腎絲球過濾率估計值持續低於30 mL/min/1.73 m^2，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)]*。

3 劑型與藥物含量

- JARDIANCE (empagliflozin) 10 mg錠劑爲淺黃色、圓形、兩面中央凸起且邊緣斜切的膜衣錠，其中一面壓印「S 10」字樣，另一面則壓印百靈佳殷格翰公司標誌。
- JARDIANCE (empagliflozin) 25 mg錠劑爲淺黃色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠，其中一面壓印「S 25」字樣，另一面則壓印百靈佳殷格翰公司標誌。

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)]*。
- 患有重度腎功能不全、末期腎病或正接受透析*[請參閱在特定族群的使用(8.6)]*。

5 警語及注意事項

5.1 低血壓

JARDIANCE可引發血管內容量減少。開始使用JARDIANCE之後可能發生帶有症狀的低血壓*[請參閱不良反應(6.1)]*，尤其在腎功能不全病人、老年人、收縮壓較低的病人，以及正使用利尿劑的病人身上。開始使用JARDIANCE前，請先評估是否有血管內容量減少的狀況，並於適當時矯治體液容量狀態。應監測開始接受治療後是否出現低血壓的徵象和症狀，並於預期會出現血管內容量減少的臨床情境下提高監測次數*[請參閱在特定族群的使用(8.5)]*。

5.2 酮酸中毒

過去在對使用第二型鈉-葡萄糖運轉通道(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。

JARDIANCE不建議用於治療第一型糖尿病病人*[請參閱適應症與用法(1)]*。

接受JARDIANCE治療的病人如果有出現重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，因爲即使血糖濃度低於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，並立即開始施行治療。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(經常低於250 mg/dL)。病人就診時的徵象與症狀符合脫水及重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。在部分但並非全部案例中，曾發現病人較易發生酮酸中毒的因素有：胰島素劑量調降、急性發燒性疾病、疾病或手術引起的熱量攝取減少、可能導致胰島素不足的胰臟疾病(例如第一型糖尿病、胰臟炎或胰臟手術病史)，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。針對接受JARDIANCE治療的病人，請在已知較可能發生酮酸中毒的臨床情形下(例如因急性疾病或手術而長時間禁食時)考慮監測酮酸中毒，並暫時停用JARDIANCE。

5.3 急性腎臟損傷及腎功能不全

Empagliflozin可引發血管內容積收縮*[請參閱警語及注意事項(5.1)]*與腎功能不全*[請參閱不良反應(6.1)]*。曾有接受SGLT2抑制劑(包括empagliflozin)的病人出現急性腎臟損傷的上市後報告，有些病人需要住院及血液透析，其中有些病人的年齡在65歲以下。

在開始Jardiance治療之前，應考量可能讓病人較易發生急性腎臟損傷的因素，包括血容量過低、慢性腎功能不全、充血性心臟衰竭與併用之藥物(利尿劑、ACE抑制劑、ARBs、NSAIDs)。在攝食量減少(例如急性疾病或禁食)或體液流失(例如胃腸疾病或過度熱暴露的環境)的任何情況時，應考慮暫時停用Jardiance，並監測病人是否出現急性腎臟損傷的徵兆及症狀。若發生急性腎臟損傷，應立即停用Jardiance，並給予治療。

Empagliflozin會提高血清肌酸酐並降低腎絲球過濾率。血容量過低的病人可能較容易受到這些變化的影響。開始使用JARDIANCE之後，可能發生腎功能異常*[請參閱不良反應(6.1)]*。在開始使用JARDIANCE治療之前應先評估病人的腎功能，並在之後定期進行監測。對於腎絲球過濾率估計值低於60 mL/min/1.73 m^2的病人，建議應更頻繁地監測其腎功能。腎絲球過濾率估計值低於30 mL/min/1.73 m^2的病人禁用Jardiance *[詳見用法用量(2.2)、禁忌症(4)、在特定族群的使用(8.6)]*。

5.4 尿路敗血症與腎盂腎炎

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(包括尿路敗血症及需要住院的腎盂腎炎)的案例。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(6)]*。

5.5 併用胰島素與胰島素促分泌物質時發生的低血糖

胰島素與胰島素促泌劑已知都可能引發低血糖。JARDIANCE與胰島素促泌劑(例如，磺醯尿素類藥物)或胰島素併用時，低血糖的發生風險較高*[請參閱不良反應(6.1)]*。因此，與JARDIANCE併用時，可能須調降胰島素促泌劑或胰島素的劑量，以減少發生低血糖的風險。

5.6 會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)

會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)是一種罕見但嚴重且可能危及性命的壞死性感染，需要緊急手術治療。在接受SGLT2抑制劑(包括恩排糖)之糖尿病病人的上市後監測中，曾發現會陰部壞死性筋膜炎的罕見案例；在女性與男性皆有病例。其中嚴重者也有可能住院、多次手術甚或死亡。

對於接受恩排糖治療如有出現生殖器或會陰區域疼痛或壓痛、紅斑或腫脹並伴隨發燒或身體不適的病人，皆應評估是否發生壞死性筋膜炎。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，停用恩排糖，密切監測血糖濃度，並提供適當的血糖控制替代療法。

5.7 生殖器黴菌感染

JARDIANCE可能會提高生殖器黴菌感染的發生率*[請參閱不良反應(6.1)]*。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。請以適當方式進行監測及治療。

5.8 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)的案例報告。如果發生過敏反應，請停止JARDIANCE；立即按照標準照護流程治療，並監測直至徵兆和症狀消失。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)]*。

5.9 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(6.1)]*。請以適當方式進行監測及治療。

6 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)]*

6.1 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，無法與在另一藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率直接進行比較，亦無法反映實際臨床狀況中的發生率。

<u>評估JARDIANCE 10 mg和25 mg的安慰劑對照試驗之統整</u>

表1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項試驗乃作爲單獨療法使用，在另外4項試驗則作爲輔助療法使用*[請參閱臨床試驗(14)]*。

這些數據反映出1976名病人對JARDIANCE的暴露經驗，平均暴露時間爲大約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。該族群的平均年齡爲56歲，且有3%超過75歲。族群內超過半數(55%)爲男性；46%爲白人、50%爲亞洲人，3%爲黑人或非裔美國人。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(HbA1c)爲8%。經確認爲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%的病人爲腎功能正常或輕度腎功能不全，9%的病人爲中度腎功能不全(平均腎絲球過濾率估計值爲86.8 mL/min/1.73 m^2)。

表1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1 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

	病人數(%)		
	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%
女性生殖器黴菌感染[b]	1.5%	5.4%	6.4%
上呼吸道感染	3.8%	3.1%	4.0%
排尿增加[c]	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%
男性生殖器黴菌感染[d]	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、無症狀之菌尿症、膀胱炎。
[b]女性生殖器黴菌感染包括下列不良反應：外陰陰道黴菌感染、陰道感染、外陰炎、外陰陰道念珠菌病、生殖器感染、生殖器念珠菌病、生殖器真菌感染、生殖泌尿道感染、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爲分母：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]男性生殖器黴菌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、生殖泌尿道感染、念珠菌龜頭炎、陰囊膿瘍、陰莖感染。計算百分比時，均以各組內的男性受試者人數作爲分母：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爲0%、1.7%和1.5%。

<u>*體液容量減少*</u>

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爲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*[請參閱警語及注意事項(5.1)以及在特定族群的使用(8.4、8.5)]*。

<u>*排尿增加*</u>

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1)。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爲0.4%、0.3%和0.8%。

<u>*急性腎功能不全*</u>

使用JARDIANCE會提高血清肌酸酐並降低腎絲球過濾率估計值(參見表2)。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2)*[請參閱在特定族群的使用(8.4、8.5)]*。

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，這可能是因爲使用empagliflozin所造成急性血液動力的變化對腎功能所造成的影響。

表2 在4項24週安慰劑對照試驗的統整數據和腎功能不全試驗中，血清肌酸酐和腎絲球過濾率估計值(eGFR)[a]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)	0.00	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
	肌酸酐(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[b]		
		安慰劑		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)	44.3	--	45.4
12週時的變化	N	176	--	179
	肌酸酐(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
	肌酸酐(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
	肌酸酐(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
	肌酸酐(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但<60 mL/min/1.73 m^2的一部分病人
[c]終止治療後約21天

<u>*低血糖*</u>

低血糖的發生率(按照試驗區分)已列於表3。JARDIANCE與胰島素或磺醯尿素類藥物併用時，低血糖的發生率會上升*[請參閱警語及注意事項(5.5)]*。

表3 臨床安慰劑對照試驗中，總體[a]和嚴重[b]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 +磺醯尿素類藥物併用(24週)	**安慰劑 (n=225)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin +磺醯尿素類藥物(n=224)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin +磺醯尿素類藥物(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[d])	**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[d])	**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%

[a]總體低血糖事件：血漿或微血管葡萄糖值低於或等於70 mg/dL
[b]嚴重低血糖事件：需要協助(無論血糖值爲何)
[c]受治療組(曾接受至少一劑試驗藥物的病人)
[d]最初的18週治療期內不得調整胰島素的劑量

<u>*生殖器黴菌感染*</u>

在涵蓋五項安慰劑對照臨床試驗的統整數據中，生殖器黴菌感染(如陰道黴菌感染、陰道感染、生殖器真菌感染、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組的病人中分別爲0.9%、4.1%和3.7%。因生殖器感染而退出試驗的比例，在接受安慰劑治療者中爲0%，在接受JARDIANCE 10或25 mg治療者中爲0.2%。

生殖器黴菌感染在女性病人中的發生率高於男性(參見表1)。

在接受JARDIANCE 10 mg(低於0.1%)和JARDIANCE 25 mg(0.1%)治療的男性病人中，包莖的發生率高於接受安慰劑治療者(0%)。

<u>*泌尿道感染*</u>

涵蓋五項安慰劑對照試驗的統整數據顯示：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1)。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。因泌尿道感染而中斷治療的比例，在安慰劑、JARDIANCE 10 mg和JARDIANCE 25 mg組內分別爲0.1%、0.2%和0.1%。

泌尿道感染在女性病人中的發生率較高。在被隨機分配至安慰劑、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爲16.6%、18.4%和17.0%。在被隨機分配至安慰劑、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爲3.2%、3.6%和4.1% *[請參閱警語及注意事項(5.4)以及在特定族群的使用(8.4)]*。

<u>*實驗室檢測*</u>

<u>低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)上升</u>

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% *[請參閱警語及注意事項(5.7)]*。平均基準點LDL-C濃度在各治療組之間的範圍爲90.3到90.6 mg/dL。

<u>血比容上升</u>

四項安慰劑對照試驗的統整數據顯示，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。

6.2 上市後使用經驗

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*[請參閱警語及注意事項(5.2)]*
- 尿路敗血症與腎盂腎炎*[請參閱警語及注意事項(5.4)]*
- 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(5.6)]*
- 血管性水腫*[請參閱警語及注意事項(5.8)]*
- 皮膚反應(例如皮疹、蕁麻疹)

7 藥物交互作用

7.1 利尿劑

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*[請參閱警語及注意事項(5.1)]*。

7.2 胰島素或胰島素促泌劑

Empagliflozin與胰島素或胰島素促泌劑併用，會增加低血糖的發生風險*[請參閱警語及注意事項(5.5)]*。

7.3 尿中葡萄糖檢測陽性

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，因爲SGLT2抑制劑會增加尿中的葡萄糖排出量而使尿中葡萄糖檢測呈現陽性。請以其他方法監測血糖控制。

7.4 干擾1,5-ANHYDROGLUCITOL(1,5-AG)分析

不建議以1,5-AG分析監測血糖控制。因爲1,5-AG的測量值對使用SGLT2抑制劑的病人，其血糖控制的評估並不可靠。請以其他方法監測血糖控制。

8 在特定族群的使用

8.1 懷孕

<u>*風險摘要*</u>

由於empagliflozin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時使用JARDIANCE，應考慮使用合適的替代療法。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會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期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。約爲最大臨床劑量13倍的劑量引發可復原的腎盂和腎小管擴張，而在最高300 mg/kg的每日劑量(分別約相當於最大臨床劑量25 mg的48與128倍)下不具有致畸胎性。*[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爲6-10%，而在HbA1C >10的女性病人，機率則高達爲20-25%。目前此族群的流產背景風險爲未知。在美國一般族群經臨床認定的懷孕案例中，胎兒重大先天缺陷與流產的背景風險估計分別爲2-4%與15-20%。

<u>*臨床考量*</u>

疾病相關母體和/或胚胎/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、子癇前症、自發性流產、早產、死胎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。

<u>*資料*</u>

<u>動物資料</u>

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天爲止，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期晚期和第三孕期)暴露於藥物時發生。

大鼠和兔子的胚胎發育試驗顯示，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)下未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案例會增加。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，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天開始施用至泌乳第20天(斷奶)爲止，並未產生母體毒性。在大於或等於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。

8.2 授乳

<u>*風險摘要*</u>

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，目前尚無相關的資料。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。

因爲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，應告知婦女，不建議在哺乳期間使用。

<u>*資料*</u>

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，針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在用藥後5至8小時出現，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)。

8.3 兒童使用

JARDIANCE用於未滿18歲兒童病人時的安全性與有效性尚未獲得確立。

8.4 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JARDIANCE改善血糖控制方面安全性和療效的研究中，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(8.5)]*。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組內分別爲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，分別爲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)]*。

8.5 腎功能不全

於一項針對輕度和中度腎功能不全病人所進行的JARDIANCE的療效及安全性試驗中接受評估*[請參閱臨床試驗(14.1)]*。於此試驗中，195名使用JARDIANCE的病人具有介於60和90 mL/min/1.73 m^2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 m^2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 m^2之間的腎絲球過濾率估計值。

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上升。

在EMPA-REG OUTCOME®研究中，1819名具有低於60 mL/min/1.73 m^2之腎絲球過濾率估計值之腎功能惡化病人接受JARDIANCE後，所見心血管效益相當一致*[請參閱臨床試驗(14.2)]*。

JARDIANCE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)]*。

8.6 肝功能不全

JARDIANCE可用於肝功能不全病人*[請參閱臨床藥理學(11.3)]*。

10 用藥過量

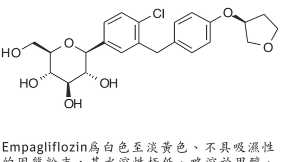
若發生JARDIANCE用藥過量的情形，請立即就診。此時亦可依據病人的臨床狀況施予常規使用的支持性措施(例如：從腸胃道移除尚未吸收的物質、進行臨床監測以及給予支持性治療)，目前尚未針對血液透析清除empagliflozin的效果進行研究。

11 性質說明

JARDIANCE口服錠劑含有empagliflozin，爲活性的第二型鈉-葡萄糖轉運通道(sodium-glucose co-transporter 2，SGLT2)抑制劑。

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

其分子式爲$C_{23}H_{27}ClO_7$，分子量爲450.91，結構式爲：



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

每顆JARDIANCE膜衣錠均含有10 mg或25 mg empagliflozin游離鹼及下列無活性成分：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(croscarmellose 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 2910)、二氧化鈦(titanium dioxide)、滑石粉(talc)、聚乙二醇(Macrogol 400)以及黃氧化鐵(yellow ferric oxide)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

第二型鈉-葡萄糖轉運通道(SGLT2)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。

12.2 藥效學

<u>*尿糖排泄*</u>

治療第二型糖尿病病人時，服用一劑JARDIANCE後尿糖排泄量會立刻增加，而且每日服用一次25 mg JARDIANCE後，效果可維持至4週。治療期結束時，平均排泄量約爲78g/日；若每日服用一次10 mg empagliflozin，則平均排泄量約爲64 g/日*[請參閱臨床試驗(14)]*。

<u>*尿量*</u>

在一項爲期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天時爲341 mL，而第5天時則爲135 mL。

<u>*心臟電生理學*</u>

在一項隨機分組、以安慰劑及活性對照劑爲對照的交叉試驗中，共有30名健康受試者接受單一劑口服JARDIANCE 25 mg、JARDIANCE 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。

12.3 藥物動力學

<u>*吸收*</u>

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爲兩階段，其一爲迅速分佈期(distribution phase)，其二爲相對緩慢的終止期(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}分別爲1870 nmol·h/L和259 nmol/L，而給予25 mg empagliflozin每日一次的治療時，則分別爲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膳食後服用25 mg empagliflozin會使其暴露量略爲降低：AUC降低約16%，而C_{max}降低約37%，此膳食對empagliflozin藥物動力學的影響未被認爲具有臨床意義，empagliflozin可與食物一起服用，亦可空腹服用。

<u>*分佈*</u>

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)爲73.8 L，健康受試者口服$[^{14}C]$-empagliflozin溶液後，紅血球分配率(partitioning)約爲36.8%，血漿蛋白結合率(plasma protein binding)爲86.2%。

<u>*代謝*</u>

Empagliflozin的主要代謝物於人類血漿中無法測得，含量最多的代謝物爲三種葡萄糖醛酸(glucuronide)共軛物(2-O-、3-O-以及6-O-葡萄糖醛酸)，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的主要代謝途徑爲經由UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8以及UGT1A9等尿嘧啶5'-二磷酸-葡萄糖醛酸基轉移酶(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase)的葡萄糖醛酸化作用。

<u>*排泄*</u>

依據群體藥物動力學分析估計，empagliflozin的擬末端排除半衰期(apparent terminal elimination half-life)爲12.4小時，擬口服清除率(apparent oral clearance)則爲10.6 L/小時；每日用藥一次後，在血漿AUC方面，穩定期的蓄積率達22%，與empagliflozin的半衰期一致。健康受試者口服$[^{14}C]$-empagliflozin溶液後，約95.6%的藥物相關放射活性經由糞便(41.2%)或尿液(54.4%)排除，大部分糞便中測得的藥物相關放射活性物爲未發生變化的原形藥(unchanged parent drug)，而且約半數尿液排泄出的藥物相關放射活性物爲未發生變化的原形藥。

<u>*特定族群*</u>

<u>腎功能不全</u>

用於治療輕度(eGFR: 60到小於90 mL/min/1.73 m^2)、中度(eGFR: 30到小於60 mL/min/1.73 m^2)、重度(eGFR: 小於30 mL/min/1.73 m^2)腎功能不全的病人以及腎衰竭受試者/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，輕與重度腎功能不全受試者的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的擬口服清除率隨著eGFR下降，因而造成藥物暴露量增加。然而，在尿液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。

<u>肝功能不全</u>

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)的受試者時，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%。

<u>年齡、身體質量指數和人種的影響</u>

群體藥物動力學分析結果顯示，年齡、身體質量指數(BMI)、性別以及人種(區分亞洲人和主要爲白人)對於empagliflozin的藥物動力學性質不存在具有臨床意義的影響*[請參閱在特定族群的使用(8.5)]*。

<u>*兒童*</u>

尚未針對兒童病人進行empagliflozin之藥物動力學研究。

<u>*藥物交互作用*</u>

<u>體外藥物交互作用評估</u>

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的主要代謝途徑爲經由UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9以及UGT2B7等尿嘧啶5'-二磷酸-葡萄糖醛酸基轉移酶的葡萄糖醛酸化作用，Empagliflozin不會抑制UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9以及UGT2B7。因此，若併用藥物爲主要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酵素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爲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爲人體吸收轉運蛋白(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。

<u>體內藥物交互作用評估</u>

根據前述之藥物動力學研究結果，JARDIANCE併用常用處方藥品時不需調整劑量，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torasemide)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)，併用gemfibrozil、rifampicin或probenecid後出現之empagliflozin總暴露量(AUC)增加並無臨床相關性。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。

[1]

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)。

[2]

13 非臨床毒物學

13.1 致癌性、致突變性、生育力受損

<u>致癌性</u>

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/日(約爲最大臨床劑量25 mg所產生之暴露量的72倍)的劑量下不會增加雌性大鼠的腫瘤發生率；在雄性大鼠方面，於700 mg/kg/日(約爲最大臨床劑量25 mg所產生之暴露量的42倍)的劑量下，腸系膜淋巴結血管瘤的案例會顯著增加。Empagliflozin在100、300或1000 mg/kg/日(約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，曾在雄性小鼠中觀察到腎小管腺瘤和腎臟癌的案例。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。

<u>致突變性</u>

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誘變性(clastogenic)。

<u>生育力受損</u>

在最高700 mg/kg/日的劑量下(在雄鼠和雌鼠中約相當於最大臨床劑量25 mg的155倍)，empagliflozin接受治療對於藥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。

14 臨床試驗

14.1 JARDIANCE之血糖控制研究

已在臨床試驗中對JARDIANCE單獨療法以及與metformin、磺醯尿素類藥物、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內下降的現象，在按照性別、人種、地理區域、基準點BMI以及罹病時間所區分的不同次組中，都可以觀察得到。

<u>*單獨療法*</u>

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。

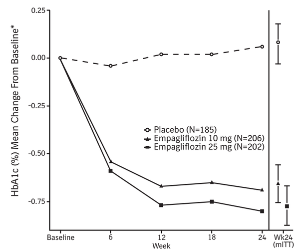
第24週時，相較於安慰劑，每日JARDIANCE 10 mg或25 mg之治療可使HbA1c(p<0.0001)、空腹血糖值(FPG)與體重產生統計上顯著的下降(見表4和圖3)。

表4 JARDIANCE之安慰劑對照單獨療法試驗於第24週時的結果

	JARDIANCE 10 mg N=224	JARDIANCE 25mg N=224	安慰劑 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)(97.5% 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)	-2.8[b] (-3.4, -2.2)	--

[a]修訂版意圖治療族群。插補第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



*Mean change from baseline adjusted for baseline HbA1c, geographical region, and eGFR at baseline.

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)。

<u>*與Metformin的合併療法*</u>

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5)。

表5 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 (%)[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			
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[b] (-2.6, -1.4)	-2.5[b] (-3.1, -1.9)	--

[a]修訂版意圖治療族群。插補第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。
[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=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了-4.1 mmHg(經安慰劑校正，p值<0.0001)，而JARDIANCE 25 mg組則顯著低了-4.8 mmHg(經安慰劑校正，p值<0.0001)。

<u>*開始併用Metformin的合併療法*</u>

總計有1364名第二型糖尿病病人參與一項評估JARDIANCE併用metformin作爲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10.5%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 25mg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6)。

[3]

<u>*併用Metformin與磺醯尿素類藥物的合併療法*</u>

總計有666名第二型糖尿病病人參與一項評估JARDIANCE併用metformin以及磺醯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與磺醯尿素類藥物治療後，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7)。

表7 JARDIANCE併用Metformin及磺醯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 (%)[a]			
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[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)[c]			
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[b] (-3.0, -1.8)	-2.7[b] (-3.3, -2.1)	--

[a]修訂版意圖治療族群。插補第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。
[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=225，JARDIANCE 25 mg組，n=215，安慰劑組，n=224

<u>*併用Linagliptin作爲Metformin療法的輔助用藥*</u>

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10.5%之間的病人，以1:1:1:1:1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錠。

第24週時，JARDIANCE 10 mg/日或25 mg/日併用linagliptin 5 mg/日的治療組，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。

<u>*與活性治療組Glimepiride併用Metformin之對照比較性研究*</u>

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。

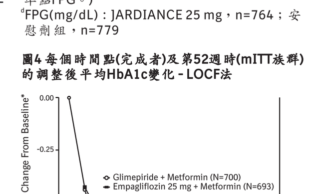
第52週時，JARDIANCE 25 mg和glimepiride都使HbA1c和FPG下降(見表8、圖4)。JARDIANCE 25 mg和glimepiride組在效果大小觀察值上的差異均未涵蓋0.3%的預設非劣性臨界值。Glimepiride的每日平均劑量爲2.7 mg，而在美國的最大核准劑量爲8 mg/日。

表8 無法以Metformin妥善控制病情之病人併用JARDIANCE或併用Glimepiride作爲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=780
HbA1c (%)[a]		
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)(97.5% CI)	-0.07[b] (-0.15, 0.01)	--
FPG (mg/dL)[d]		
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	--
體重		
基準點平均值(kg)	82.5	83
自基準點起之變化百分比(調整後平均值)	-3.9	2.0
與glimepiride之差異(調整後平均值)(95% CI)	-5.9[c] (-6.3, -5.5)	--

[a]修訂版意圖治療族群。插補第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]非劣，ANCOVA模型p值<0.0001(HbA1c：ANCOVA模型包含基準點HbA1c、治療、腎功能和地區)
[c]ANCOVA p值<0.0001(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。)
[d]FPG(mg/dL)：JARDIANCE 25 mg，n=764；安慰劑組，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



*Mean change from baseline adjusted for baseline HbA1c, geographical region, and eGFR at baseline.

第52週時，收縮壓相較於基準點的調整後平均變化爲-3.6 mmHg，而glimepiride組則爲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組內爲-0.75%，在glimepiride組內爲-0.66%。調整後平均治療差異爲-0.09%，97.5%信賴區間爲(-0.32%, 0.15%)(不含預設的不劣性邊界0.3%)。Glimepiride平均每日劑量爲2.7 mg，而美國的最大核准劑量爲每日8 mg。第104週的分析納入了含及不含併用血糖救援藥物的數據，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，JARDIANCE 25 mg組有13.9%的數據是由推估而得，而glimepiride組則爲12.9%。

第104週時，觀察體重前後的變化(相較於基準點)，在JARDIANCE 25 mg/日，與glimepiride組比較，呈現統計顯著的差異(JARDIANCE 25 mg組爲-3.1 kg，而glimepiride組爲+1.3 kg；ANCOVA-LOCF，p值<0.0001)。

<u>*併用至Pioglitazone的合併療法(有或無Metformin)*</u>

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)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9)。

表9 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(平均值)	8.1	8.1	8.1
自基準點起之變化(調整後平均值)	-0.6	-0.7	-0.1
與安慰劑 + pioglitazone之差異(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%之病人人數(%)	36 (24%)	48 (30%)	12 (8%)
FPG (mg/dL)[c]			
基準點(平均值)	152	152	152
自基準點起之變化(調整後平均值)	-17	-22	7
與安慰劑 + pioglitazone之差異(調整後平均值)(97.5% CI)	-23[b] (-31.8, -15.2)	-28[b] (-36.7, -20.2)	--
體重			
基準點平均值(kg)	78	79	78
自基準點起之變化百分比(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)	--

[a]修訂版意圖治療族群。插補第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、腎功能和背景用藥。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=163

<u>*併用胰島素之併用療法(有或無Metformin及/或磺醯尿素類藥物)*</u>

總計有494名經胰島素或胰島素併用口服藥物治療後，仍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週期間作爲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/或磺醯尿素類藥物作爲背景治療)，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爲45 IU、48 IU和48 IU。

相較於安慰劑，JARDIANCE併用胰島素(有或無Metformin及/或磺醯尿素類藥物作爲背景治療)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10)。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。

[4]

<u>*作爲MDI胰島素(有或無Metformin)的輔助療法與之併用*</u>

共有563名使用每日多針型(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作爲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)時進入一段爲期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爲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11)。

表11 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]	8.4	8.3	8.3
基準點(平均)			
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)	-0.4[b] (-0.6, -0.3)	-0.5[b] (-0.7, -0.4)	--

[a]修訂版意圖治療族群。推估第18週時缺失的數據時，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濃度。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組內爲-1.95 kg，在JARDIANCE 25 mg組內爲-2.04 kg。

<u>*腎功能不全*</u>

總計有738名基準點eGFR低於90 mL/min/1.73 m^2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 m^2)、374名中度腎功能不全(eGFR 30到低於60 mL/min/1.73 m^2)以及74名重度腎功能不全(eGFR低於30 mL/min/1.73 m^2)病人。總共194名病人具有30到低於45 mL/min/1.73 m^2的基準點eGFR，而180名病人具有45到低於60 mL/min/1.73 m^2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12)。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。

當腎功能爲輕度至中度不全時，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爲60到低於90 mL/min/1.73 m^2、45到低於60 mL/min/1.73 m^2以及30到低於45 mL/min/1.73 m^2的病人中，分別爲-0.6%、-0.5%以及-0.2% *[請參閱用法用量(2)以及在特定族群的使用(8.5)]*。安慰劑方面，第24週時的最小平方平均HbA1c變化在基準點eGFR爲60到低於90 mL/min/1.73 m^2、45到低於60 mL/min/1.73 m^2以及30到低於45 mL/min/1.73 m^2的病人中，分別爲0.1%、-0.1%以及0.2%。

表12 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[b]
	JARDIANCE 25 mg
HbA1c	
病患人數	n=284
與安慰劑的比較(調整後平均值)(95% CI)	-0.5[a] (-0.6, -0.4)

[a]p值<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爲30到低於90 mL/min/1.73 m^2 - 修訂版意圖治療族群。插補第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*[請參閱用法用量(2.2)以及在特定族群的使用(8.5)]*。

14.2 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試驗爲一項多中心、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)並接受中位數爲3.1年的追蹤。大約72%受試族群爲白種人、22%爲亞洲人、5%爲黑人。平均年齡爲63歲，男性約佔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平均值爲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平均值爲74 mL/min/1.73 m^2。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%)、磺醯尿素類藥物(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爲136 mmHg、舒張壓平均值爲76 mmHg、低密度脂蛋白(LDL)平均值爲86 mg/dL、高密度脂蛋白(HDL)平均值爲44 mg/dL，而尿液中白蛋白-肌酸酐比值(UACR)平均值爲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%接受司他汀類藥物，86%接受抗血小板劑(大部分爲阿斯匹靈)治療。

EMPA-REG OUTCOME試驗的主要評估指標爲至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爲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邊際值1.3，使用Cox比例風險模型來檢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，則檢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。

Empagliflozin可顯著降低首次發生心血管死亡、非致命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13以及圖5和圖6)。10 mg和25 mg empagliflozin劑量組個別的結果與兩劑量組合併的結果一致。

表13 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)
心血管死亡、非致命心肌梗塞或非致命中風之綜合指標(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]優越性p值(雙尾)爲0.04
[c]事件總數

[5]

[6]

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，包含eGFR爲30到低於45ml/min/1.73m^2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少部分，且治療組之間的狀況相近(接受empagliflozin治療者爲2.1%，接受安慰劑治療者爲2.4%)。

16 供應形式/儲存與操作

JARDIANCE錠有10 mg和25 mg兩種劑量，如下所述：

10 mg錠劑：淺黃色、圓形、兩面中央凸起且邊緣斜切的膜衣錠，其中一面壓印「S 10」字樣，另一面則壓印百靈佳殷格翰公司標誌。2-1000錠ALU-PVC鋁箔盒裝。

25 mg錠劑：淺黃色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠，其中一面壓印「S 25」字樣，另一面則壓印百靈佳殷格翰公司標誌。2-1000錠ALU-PVC鋁箔盒裝。

儲存

請儲存於30°C以下。請存放於兒童無法取得的安全處所。

17 病人諮詢資訊

請告知病人閱讀食品藥物管理署核准之病人藥品標示(病人諮詢資訊)。

<u>使用說明</u>

- 請告知病人開始接受JARDIANCE治療之前先詳閱病人須知，並於每次處方更新時重新閱讀。請病人於出現任何不尋常的症狀，或任何已知的症狀持續存在或惡化時通知醫師或藥師。
- 請告知病人JARDIANCE可能具有的風險與益處，以及替代療法。亦請告知病人配合飲食方針、規律運動、定期血糖監測與HbA1c檢測、低血糖與高血糖之辨識與控制以及糖尿病併發症之評估的重要性。當病人有發燒、外傷、感染或手術等壓力時請立即就醫，其所需的藥物可能有所改變。
- 請告知病人務必依照處方服用JARDIANCE。若錯過一劑藥物，請儘速於記起時立刻服用，請勿於下一劑時服用雙倍劑量。
- 請告知病人使用JARDIANCE時，最常見的不良反應爲泌尿道感染和生殖器黴菌感染。
- 請告知懷孕及具生育能力的女性使用JARDIANCE對胎兒的潛在風險*[請參閱在特定族群的使用(8.1)]*。請指示具生育能力的女性如果懷孕，應盡早向醫師告知。
- 請告知女性使用JARDIANCE時，不建議授乳*[請參閱在特定族群的使用(8.2)]*。

<u>低血壓</u>

- 請告知病人使用JARDIANCE時可能發生低血壓，並建議病人發生低血壓的症狀時應與醫護人員聯繫*[請參閱警語及注意事項(5.1)]*。
- 請告知病人脫水可能提升低血壓的發生風險，且應攝取充足的水分。

<u>酮酸中毒</u>

- 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。
- 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(5.2)]*。

<u>急性腎損傷</u>

- 請告知病人曾有使用JARDIANCE出現急性腎損傷的通報案例。
- 請告知病人當攝食量減少(例如急性疾病或禁食)或體液流失(例如嘔吐、腹瀉或處於過度熱暴露的環境)時，應立即就醫，並且可能需要暫時停用JARDIANCE *[請參閱警語及注意事項(5.3)]*。

<u>嚴重泌尿道感染</u>

- 請告知病人可能發生泌尿道感染(可能爲嚴重感染)。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(5.4)]*。

<u>會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)</u>

- 請告知病人，曾有使用恩排糖時出現會陰部壞死性筋膜炎(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(5.6)]*。

<u>女性的生殖器黴菌感染(如外陰陰道炎)</u>

- 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(5.7)]*。

<u>男性的生殖器黴菌感染(如龜頭炎或龜頭包皮炎)</u>

- 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(5.7)]*。

<u>過敏反應</u>

請告知病人曾有使用JARDIANCE時出現嚴重過敏反應包括蕁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(5.8)]*。

<u>實驗室檢測</u>

- 請告知病人，開始使用JARDIANCE之前應評估腎功能，且之後應定期監測。
- 請告知病人服用JARDIANCE時尿液分析中的尿糖升高爲正常現象。
- 請告知病人，對於所有糖尿病療法的反應，均必須藉由定期測量血糖與HbA1c濃度進行監測，目的是將這些數值降至正常範圍。HbA1c監測對於長期血糖控制狀況的評估尤其有用。

製造廠/廠址
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, 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
台北市中山區民生東路三段2號12樓

USPI 2018年10月
核定日期:2020年4月

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[參考線代表100%(80% - 125%)]

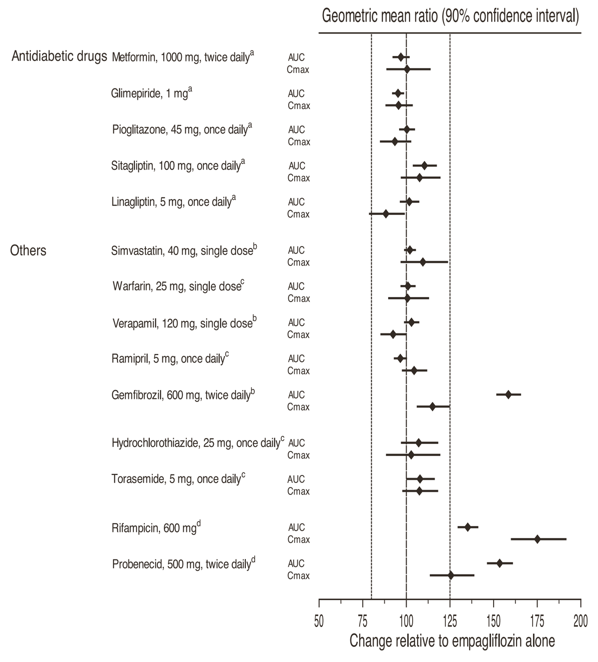


圖2 Empagliflozin對各種藥物之藥物動力學的影響，以幾何平均AUC與C_{max}之比值的90%信賴區間表示[參考線代表100%(80% - 125%)]

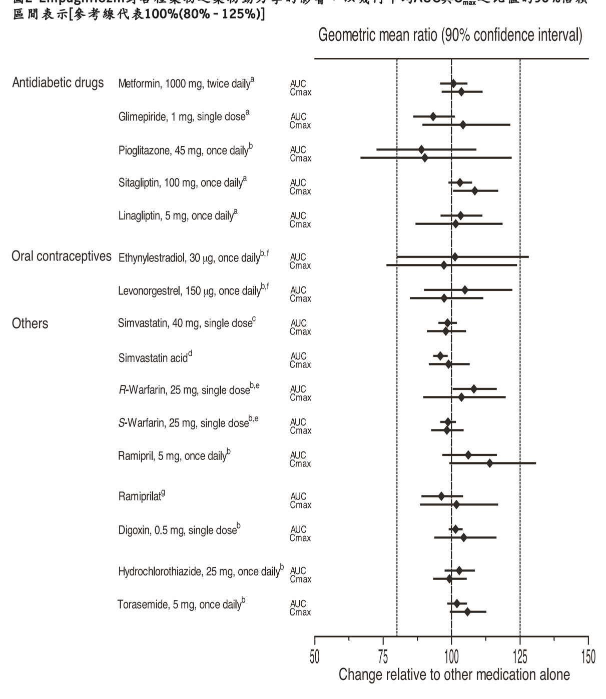


表6 JARDIANCE與Metformin併用或各別使用作爲初始療法之比較試驗於第24週時的血糖指數

	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[c] (-0.8, -0.3)	-0.7[c] (-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[c] (-1.0, -0.5)	-0.3[c] (-0.6, -0.1)	--	--	--	--

[a]Metformin每日服用兩次之單日總劑量
[b]p-value ≤ 0.0062 (意向分析校正[觀察的案例] MMRM模型包含治療、腎功能、地區、回診、回診治療以及HbA1c基準值)
[c]p-value ≤ 0.0056 (意向分析校正[觀察的案例] MMRM模型包含治療、腎功能、地區、回診、回診治療以及HbA1c基準值)

表10 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	JARDIANCE 25 mg + 胰島素 N=155	安慰劑 + 胰島素 N=170	JARDIANCE 10 mg + 胰島素 N=169	JARDIANCE 25 mg + 胰島素 N=155	安慰劑 + 胰島素 N=170
HbA1c (%)[a]						
基準點(平均值)	8.3	8.3	8.2	8.3	8.3	8.2
自基準點起之變化(調整後平均值)	-0.6	-0.7	0	-0.4	-0.6	0.1
與安慰劑之差異(調整後平均值, 97.5% CI)	-0.6[b] (-0.8, -0.4)	-0.7[b] (-0.9, -0.5)	--	-0.5[b] (-0.7, -0.3)	-0.7[b] (-0.9, -0.5)	--
達成HbA1c <7%之病人(%)	18.0	19.5	5.5	12.0	17.5	6.7
FPG (mg/dL)						
基準點(平均值)	138	146	142	138	146	142
自基準點起之變化(調整後平均值, SE)	-17.9 (3.2)	-19.1 (3.3)	10.4 (3.1)	-10.1 (3.2)	-15.2 (3.4)	2.8 (3.2)
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[c] (-21.9, 3.9)	-17.9[b] (-27.0, -8.8)	--
體重						
基準點平均值(kg)	92	95	90	92	95	90
自基準點起之變化百分比(調整後平均值)	-1.8	-1.4	-0.1	-2.4	-2.4	0.7
與安慰劑之差異(調整後平均值)(95% CI)	-1.7[d] (-3.0, -0.5)	-1.3[e] (-2.5, -0.0)	--	-3.0[b] (-4.4, -1.7)	-3.0[b] (-4.4, -1.6)	--

[a]修訂版意圖治療族群。插補第18和第78週時缺失的數據時，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%的數據是以推估而得。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、治療和地區；FPG：MMRM模型包含基準點FPG、基準點HbA1c、治療、地區、回診，以及回診和治療的交互作用。體重：MMRM模型包含基準點體重、基準點HbA1c、治療、地區、回診，以及回診和治療的交互作用。)
[c]p值=0.0049
[d]p值=0.0052
[e]p值=0.0463

圖5 首次重大不良心血管事件的累積發生率估計值

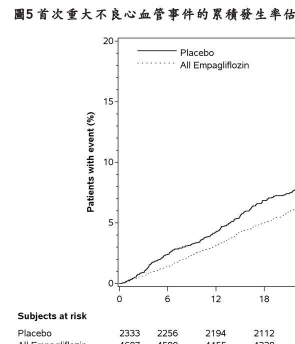
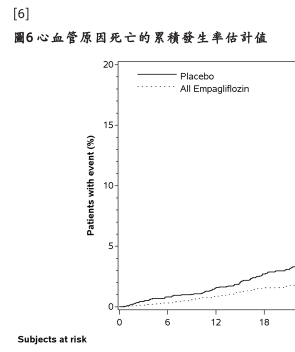



圖6 心血管原因死亡的累積發生率估計值