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：　台中榮民總醫院嘉義分院

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 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

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。

裕利股份有限公司
負責人：凱珀斯

Boehringer Ingelheim

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

思美趟®膜衣錠 5/500 毫克　衛部藥輸字第 027035 號
思美趟®膜衣錠 5/850 毫克　衛部藥輸字第 027036 號
思美趟®膜衣錠 5/1000 毫克　衛部藥輸字第 027037 號
思美趟®膜衣錠 12.5/500 毫克　衛部藥輸字第 027038 號
思美趟®膜衣錠 12.5/850 毫克　衛部藥輸字第 027039 號
思美趟®膜衣錠 12.5/1000 毫克　衛部藥輸字第 027040 號
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、低血壓與頑固性緩脈心律不整。與 metformin 有關之乳酸中毒開始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)、肌肉痠痛、呼吸不順、嗜睡與腹痛。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，且血漿中 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，應立即停止使用思美趟，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）]*

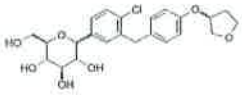
1. 性狀

1.1 有效成分及含量

思美趟錠劑為口服藥物含：empagliflozin 及 metformin hydrochloride。

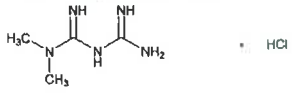
思美趟口服錠劑有下列六種劑量：5 mg empagliflozin 加上 500 mg metformin hydrochloride、5 mg empagliflozin 加上 850 mg metformin hydrochloride、5 mg empagliflozin 加上 1000 mg metformin hydrochloride、12.5 mg empagliflozin 加上 500 mg metformin hydrochloride、12.5 empagliflozin 加上 850 mg metformin hydrochloride，或 12.5 mg empagliflozin 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 $C_{23}H_{27}ClO_7$，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、幾乎不溶於乙醇和乙腈、可溶於 50%的乙腈水溶液，但完全不溶於甲苯。

Metformin hydrochloride
Metformin hydrochloride (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride)是雙胍類藥物，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、膠態二氧化矽（colloidal silicon dioxide）、硬脂酸鎂（magnesium stearate）。膜衣成分：羥丙甲纖維素（hypromellose）、二氧化鈦、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	一面壓印百靈佳殷格翰公司標誌與「S5」字樣，另一面則壓印「500」
5mg	850mg	米黃色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳殷格翰公司標誌與「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	一面壓印百靈佳殷格翰公司標誌與「S5」字樣，另一面則壓印「1000」
12.5 mg	500 mg	淺棕紫色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳殷格翰公司標誌與「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	一面壓印百靈佳殷格翰公司標誌與「S12」字樣，另一面則壓印「850」
12.5 mg	1000 mg	深棕紫色、橢圓形、兩面中央凸起的膜衣錠	一面壓印百靈佳殷格翰公司標誌與「S12」字樣，另一面則壓印「1000」

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 合併治療而狀況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 用於具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，本品思美趟用於具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
思美趟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 開始使用思美趟前

- 開始使用思美趟前請先評估腎功能，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病人，建議在開始服用思美趟前先矯正此一狀況*[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思美趟的初始劑量：
  - 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 每日總劑量的思美趟；
  - 對於正在接受 empagliflozin 治療的病人，請換成內含 metformin HCl 500 mg 及近似之 empagliflozin 每日總劑量的思美趟；
  - 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思美趟。
- 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思美趟；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

- 思美趟禁用於腎絲球過濾率估計值低於 30 mL/min/1.73 m^2 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

思美趟禁用於有下列狀況的病人：

- 重度腎功能不全（腎絲球過濾率估計值低於 30 mL/min/1.73 m^2）、末期腎病 (ESRD) 或透析病人*[請參閱警語及注意事項(5.1.1)以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 或思美趟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/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、肌肉痠痛、腹痛、呼吸不順或嗜睡。不過，在重度酸中毒病例曾發生體溫過低、低血壓與頑固性緩脈心律不整。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，與血漿中 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，應立即停止使用思美趟，並儘速住院接受一般的支持性措施治療。在接受思美趟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，以矯正酸中毒與移除蓄積的 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逆轉與恢復正常。

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，應停止使用思美趟，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，茲提供以下可降低與 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腎功能不全的嚴重程度增高，因為很大部分的 metformin 經由腎臟排除。根據病人腎功能狀況、臨床建議包括*[詳見用法用量（3.1.3）及，藥物動力學特性（11）]*。

- 在開始思美趟治療之前，應先取得腎絲球濾過率估計值（eGFR）。
- 思美趟不可用於 eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m^2 的病人。*[詳見禁忌症（4）]*
- 對於所有使用思美趟的病人，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：*思美趟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：*靜脈注射顯影劑有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恢復穩定，才能再開始使用該藥品。醫師為病人處方含 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須限制飲食時，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，應暫時停用思美趟。

*缺氧狀態：*有數例與 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（尤其是伴隨血流灌注過低與血氧過低時）。循環衰竭（休克）、急性心肌梗塞、敗血症以及其他血管性低氧狀況皆可能引發乳酸中毒，亦可能造成腎臟因性氮血症（prerenal azotemia）。發生這類事件時，應停止使用思美趟。

*飲酒過量：*酒精可加劇 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，應警告病人勿於服用思美趟期間飲酒過量。

*肝功能不全：*曾有一些肝功能不全病人在 metformin 治療時出現乳酸中毒，這可能是因乳酸清除功能下降導致血中乳酸濃度增高，因此思美趟通常應避免用於有臨床或實驗檢測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鈉-葡萄糖轉運通道（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，曾發現酮酸中毒的案例；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，相比於接受安慰劑的病人，接受 SGLT2 抑制劑治療的病人，酮酸中毒風險增加。恩美糖不建議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度代謝性酸中毒的徵象和症狀，無論其血糖濃度多高，均應評估是否發生酮酸中毒，因為即使血糖濃度低於 250 mg/dL，仍可能發生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。

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，即刻的治療也被延遲進行，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，例如胰島素劑量調降、急性發燒性疾病、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、胰腺炎或胰腺手術病史），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恩美糖。*[請參閱藥理特性 (10)及藥物動力學特性(11)]*。

請在已知較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，並暫時停用恩美糖。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，有時連而發生帶有症狀的低血壓或血清肌酸酐急性瞬間的變化*[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 的第二類型糖尿病病人，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 m^2)、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。體液容量減少的病人，開始恩美糖治療之前，請先糾正此情形；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 empagliflozin）的病人發生嚴重泌尿道感染（包括尿路感染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(8)]*。

5.1.5 併用胰島素與胰島素促分泌物質時發生的低血糖
胰島素與胰島素促分泌物質已知都可能引發低血糖。Empagliflozin 與胰島素促分泌物質（例如，磺脲尿素類藥物）或胰島素併用時，低血糖的發生風險較高 *[請參閱不良反應 (8.1)]*。Metformin 與胰島素及/或胰島素促分泌物質併用時，可能增加低血糖發生的風險。因此，與恩美糖併用時，可能須調降胰島素促分泌物質或胰島素的劑量，以減少發生低血糖的風險。

5.1.6 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empagliflozin)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。

對於接受恩美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，應即停用恩美糖，按照標準照護程序給予及時治療，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 B_{12}缺乏
在為期 29 週的 metformin 臨床試驗中，metformin 治療組約有 7%受試者其先前正常的血清維生素 B_{12}降至正常濃度以下。此濃度降低的現象，可能因 B_{12}-內生性因子複合物吸收 B_{12} 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 B_{12}之後，此現象似乎可迅速恢復正常。某些人（維生素 B_{12}或鈣之攝取或吸收不足者）似乎較易出現維生素 B_{12}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 B_{12}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孕期和第三孕期時使用恩美糖。

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。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，在相當於人類第二孕期晚期和第三孕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 倍的劑量引發可復原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)*。

在有孕前糖尿病且 HbA1c >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 HbA1c >10 的女性則高達 20%至 25%，但不如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%。

<u>臨床考量</u>

*疾病相關的母體和/或胚胎/胎兒風險：*懷孕期間若患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、子癇前症(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
<u>人體資料</u>
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(包括樣本數小和比較組不一致)，這些研究無法證明確實無任何 metformin 相關風險存在。

<u>動物資料</u>
*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 周恢復期後便未發現。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孕期晚期和第三孕期)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，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 像以最高 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）為止，期間未產生母體毒性。在大於或等於 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/m^2)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 AUC 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或乳汁生成有何影響。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 會進入泌乳大鼠的乳汁中*(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接觸乳汁的 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
已發表的臨床泌乳研究報告指出，metformin 會進入人乳中，所造成的嬰兒劑量約為對體重進行校正

後之母體劑量的 0.11%至 1%，且乳汁／血漿中藥物濃度比在 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，因為樣本數小且針對嬰兒收集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，乳汁對血漿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。乳汁對血漿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
請與停經前的婦女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) 以及警語及注意事項 (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 *[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]*。

6.7 腎功能不全
恩美糖禁用於重度腎功能不全病人（腎絲球過濾率估計值小於 30 mL/min/1.73 m^2）。

Empagliflozin
Empagliflozin 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 *[請參閱警語及注意事項 (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，會隨腎功能不全嚴重度而增加。*[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]*。

7 交互作用

表 1 與 Jardiance Duo 臨床上相關的交互作用

碳酸酐酶 (Carbonic Anhydrase) 抑制劑	
臨床上的影響	Topiramate 或其他碳酸酐酶抑制劑（例如，zonisamide、acetazolamide 或 dichlorphenamide）常會降低血清中的重碳酸鹽 (bicarbonate) 濃度，並誘發非陰離子間隙、高氯血症性代謝性酸中毒 (hyperchloremic metabolic acidosis)。
處置	併用這些藥物與恩美格，可能誘發代謝性酸中毒。考量對這些病人實施更頻繁的監測。
可降低 Metformin 清除率的藥物	
臨床上的影響	合併使用這些藥物會干擾參與腎臟之 metformin 清除的總腎小管轉運系統（例如有機陽離子轉運蛋白-2 [OCT2] / 多重藥物及毒素排除系統[MATE]抑制劑，例如 ranolazine、vandetanib、dolutegravir 及 cimetidine）併用，可能使全身性的 metformin 暴露量增高，因而增加乳酸中毒的風險[詳見 *藥物動力學特性 (11)*]。
處置	應考量併用時的益處與風險。
酒精	
臨床上的影響	已知酒精可加劇 metformin 對乳酸代謝的作用。
處置	警告病人勿於服用恩美格期間飲酒過量。
利尿劑	
臨床上的影響	Empagliflozin 與利尿劑併用會造成尿量和排尿次數增加，可能進而提升體液容量減少的可能性
處置	在開始恩美格治療之前，請評估體溶液狀態及腎功能。體溶液減少的病人，開始恩美格治療之前，請先矯正此情形。開始恩美格治療之後，監測體溶液減少之徵象和症狀以及腎功能。
胰島素或胰島素促分泌物質	
臨床上的影響	Empagliflozin 與胰島素或胰島素促分泌物質（例如：sulfonylurea）併用，會增加低血糖的發生風險。Metformin 與胰島素或胰島素促分泌物質併用，可能會增加低血糖發生的風險。
處置	恩美格與胰島素促分泌物質（例如：sulfonylurea）或胰島素併用時，可能須調降胰島素促分泌物質或胰島素的劑量，以減少發生低血糖的風險。
影響血糖控制的藥物	
臨床上的影響	某些藥物具有引發高血糖的傾向，可能導致血糖失去控制。這些藥物包括 thiazide 類藥物及其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazine 類藥物、甲狀腺產物、維激素、口服避孕藥、phenytoin、菸鹼酸 (nicotinic acid)、擬交感神經作用劑 (sympathomimetics)、鈣離子通道阻斷劑及 isoniazid。
處置	將這類藥物用於服用恩美格的病人時，應密切監測病人的血糖，以維持適當的血糖控制。將這類藥物從服用恩美格的病人移除時，應密切監測病人是否出現低血糖的狀況。
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	不建議以尿中葡萄糖檢測來監測血糖的控制。請以其他方法監測血糖控制。
干扰 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) 分析	
臨床上的影響	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。
處置	不建議以 1,5-AG 分析監測血糖控制，請以其他方法監測血糖控制。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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：

- 乳酸中毒 *[請參閱黑框警語和警語及注意事項 (5.1.1)]*
- 酮酸中毒 *[請參閱警語及注意事項 (5.1.2)]*
- 體液容量減少 *[請參閱警語及注意事項 (5.1.3)]*
- 尿路敗血症與腎盂腎炎 *[請參閱警語及注意事項 (5.1.4)]*
- 併用胰島素與胰島素促分泌物質時發生的低血糖 [請參閱警語及注意事項 (5.1.5)]
- 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(5.1.6)]
- 生殖器微菌感染 *[請參閱警語及注意事項 (5.1.7)]*
- 過敏反應 *[請參閱警語及注意事項(5.1.8)]*
- 維生素 B_{12} 缺乏 *[請參閱警語及注意事項 (5.1.9)]*

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。

併用 empagliflozin（每日劑量 10 mg 和 25 mg）和 metformin hydrochloride（平均每日劑量約為 1800 mg）的安全性，曾於 3456 名接受 16 到 24 週治療的第二型糖尿病病人中進行評估；其中使用安慰劑者有 926 人，每日使用 empagliflozin 10 mg 者有 1271 人，每日使用 empagliflozin 25 mg 者有 1259 人。在安慰劑、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 等治療組內，因不良事件而停止治療的比例分別為 3.0%、2.8%和 2.9%。

以 Empagliflozin 輔助既有 Metformin 的合併療法

在一項以 empagliflozin 10 mg 和 25 mg 每日一次輔助既有 metformin 療法的 24 週安慰劑對照試驗中，並未發生在受試者中發生率≥5%且比在安慰劑組中常見的不良反應（無論試驗主持人對因果關係的評估結果為何）。

以 Empagliflozin 輔助既有 Metformin 和磺醯尿素類藥物的合併療法

在一項以 empagliflozin 10 mg 和 25 mg 每日一次輔助既有 metformin 和磺醯尿素類藥物療法的 24 週安慰劑對照試驗中，在受試者中發生率≥ 5%且比在安慰劑組中常見的不良反應（無論試驗主持人對因果關係的評估結果為何）列於表 2（亦請見表 1）。

表 2 在一項 24 週的安慰劑對照臨床試驗中，在 Empagliflozin 併用 Metformin + 磺醯尿素類藥物組內發生率≥5%且高於安慰劑組的不良反應

不良反應	安慰劑 (%) n=225	Empagliflozin 10 mg (%) n=224	Empagliflozin 25 mg (%) n=217
低血糖	9.8	15.6	12.9
泌尿道感染	6.7	9.4	6.9
基礎尿	4.9	8.0	6.0

Empagliflozin

表 2 的數據是由 4 項 24 週安慰劑對照試驗、以及 1 項使用基礎胰島素的安慰劑對照試驗之 18 週數據統整而來。Empagliflozin 在其中 1 項試驗乃為單獨療法使用，在另外 4 項試驗則為合併療法使用 *[請參閱臨床試驗資料 (12)]*。

這些數據反映出 1976 名病人對 empagliflozin 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)、empagliflozin 10 mg (N=999) 或 empagliflozin 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(HbA1c) 為 8%。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 m^2）。

表 3 顯示使用 empagliflozin 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 empagliflozin 組內的發生率高於安慰劑組，而且在 empagliflozin 10 mg 或 25 mg 組內的發生率高於或等於 2%。

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

不良反應	安慰劑 (%) N=995	Empagliflozin 10 mg (%) N=999	Empagliflozin 25 mg (%) N=977
泌尿道感染[a]	7.6	9.3	7.6
女性生殖器微菌感染[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
男性生殖器微菌感染[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、腎盂炎。
[b] 女性生殖器微菌感染包括下列不良反應：外陰陰道微菌感染、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為分母：安慰劑 (N=481)、empagliflozin 10 mg (N=443)、empagliflozin 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] 男性生殖器微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、陰囊膿瘡、陰莖感染。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)、empagliflozin 10 mg (N=556)、empagliflozin 25 mg (N=557)。

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

體液容量減少

Empagliflozin 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、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 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，empagliflozin 可使其低血壓發生風險上升 *[請參閱特殊族群注意事項 (6.5、6.7)]*。

排尿增加

涵蓋五項安慰劑對照臨床試驗的統整數據顯示，排尿增加（如多尿、頻尿及夜尿）不良反應的發生率是以 empagliflozin 組高於安慰劑組（見表 4）。具體而言，夜尿在安慰劑、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 組內的通報比例分別為 0.4%、0.3%和 0.8%。

低血糖

低血糖的發生率（按照試驗區分）已列於表 4。Empagliflozin 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。

表 4 安慰劑對照臨床試驗[a]中，總體[b]和嚴重[b]低血糖事件的發生率

單獨療法（24 週）	安慰劑 (n=229)	Empagliflozin 10 mg (n=224)	Empagliflozin 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)	Empagliflozin 10 mg + Metformin (n=217)	Empagliflozin 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)	Empagliflozin 10 mg + Metformin + 磺醯尿素類藥物 (n=224)	Empagliflozin 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=163)	Empagliflozin 10 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=165)	Empagliflozin 25 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=168)
總體 (%)	1.8	1.2	2.4
嚴重 (%)	0	0	0
與基礎胰島素併用+/-Metformin 併用（18 週[d]）	安慰劑 (n=170)	Empagliflozin 10 mg (n=169)	Empagliflozin 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)	Empagliflozin 10 mg (n=186)	Empagliflozin 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（無論血糖值為何）
[c] 接受治療者資料集(接受至少一劑試驗藥物的受試者)
[d] 最初的 18 週治療期內不得調整胰島素的劑量

生殖器微菌感染

在涵蓋五項安慰劑對照臨床試驗的統整數據中，生殖器微菌感染（如陰道微菌感染、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 empagliflozin 治療組高於安慰劑治療組，在隨機分配至安慰劑、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 組的發生率分別為 0.9%、4.1%和 3.7%。因生殖器感染而退出試驗的比例，在安慰劑治療組為 0%，在接受 empagliflozin 10 或 25 mg 治療組為 0.2%。

生殖器微菌感染在女性病人的發生率高於男性（見表 3）。

包皮的發生率在接受 empagliflozin 10 mg（低於 0.1%）和 empagliflozin 25 mg（0.1%）治療的男性病人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整數據顯示：在接受 empagliflozin 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）的發生率高於安慰劑組（見表 2）。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、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 組分別為 0.1%、0.2%和 0.1%。

泌尿道感染在女性病人的發生率較高。被隨機分配至安慰劑、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 組的女性病人，泌尿道感染的發生率分別為 16.6%、18.4%和 17.0%。被隨機分配至安慰劑、

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 治療後最常見（>5%）的不良反應為腹瀉、噁心／嘔吐、脹氣、腹部不適、消化不良、無力及頭痛。

實驗室檢測
Empagliflozin
*血清肌酸酐升高及 eGFR 降低：*開始以 empagliflozin 治療的幾週內，會誘發血清肌酸酐升高及 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 m^2。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統整數據顯示，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 組在治療起始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 B_{12} 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 B_{12} 降至正常濃度以下。

8.3 上市後經驗
在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
腸胃道疾病: 便秘
感染: 會陰部壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)、尿路敗血症與腎盂腎炎
代謝及營養疾病: 酮酸中毒
腎臟及尿道疾病: 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
肝膽疾病: 膽汁鬱積型、肝細胞型與混合型肝臟損傷

9 過量
若發生恩美糖用藥過量的情形，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%發生乳酸中毒 *[請參閱黑框警語以及警語及注意事項 (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，對於疑似服用過量恩美糖的病人，血液透析可能有助移除蓄積的 metformin。
目前尚未有相關研究，以血液透析清除 empagliflozin。

10 藥理特性
10.1 作用機轉
恩美糖
恩美糖含 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性，降低基礎及飯後血中葡萄糖。其在化學結構上或藥理學上，與任何其他種類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、並可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。不同於磺醯尿素類藥物，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 *[請參閱警語及注意事項 (5.5)]*，也不會引發高胰島素血症。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
<u>尿糖排泄</u>
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 78g/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)]*。從健康受試者口服單劑 empagliflozin10mg 、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。

<u>尿量</u>
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。

<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
致癌性、致突變性、生育力受損
恩美糖
尚未有針對 empagliflozin 和 metformin hydrochloride 併用之致癌性、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 的併用不會帶來加成性毒性。

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

鼠的腺癌發生率；在雄性大鼠方面，於 700 mg/kg/日（約為最大臨床劑量 25 mg 所產生之暴露量的 42 倍）的劑量下，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腺癌發生率。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癌和腎臟癌的案例。這些腺癌可能與主要存在於雄性小鼠腎臟內的代謝路徑有關。

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)。

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 對授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）進行的長期致癌性研究，使用的最高劑量分別達到 900 mg/kg/天及 1500 mg/kg/天。根據體表面積計算，這兩個劑量皆約為人體每日最大建議劑量 2000 mg/kg/天的 4 倍。在雄性小鼠及雌性小鼠中，皆未發現 metformin 具致癌性的證據。同樣地，在雄性大鼠身上亦未觀察到 metformin 具有致腺癌的可能。然而，在雌性大鼠使用 900 mg/kg/天的劑量時，良性基質子宮息肉的發生率增高。

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 不具致突變性。

在高達 600 mg/kg/天的劑量下，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
恩美糖
飽食狀態下服用 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 9%，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 的影響經認定並無臨床重要性。

Empagliflozin
<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膳食後服用 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%，此膳食對 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。

<u>分佈</u>

依據族群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 73.8L，健康受試者口服 [^{14}C]-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%。

<u>排除</u>
依據族群藥物動力學分析估計，empagliflozin 的觀末端排除半衰期 (apparent terminal elimination half-life) 為 12.4 小時，擬口服清除率 (apparent oral clearance) 則為 10.6L/小時；每日用藥一次後，在血漿 AUC 方面，穩定期的蓄積率 22%，與 empagliflozin 的半衰期一致。

<u>代謝</u>
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 的主要代謝途徑為經由 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>
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性活性為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為未發生變化的原形藥。

Metformin
<u>吸收</u>
在空腹狀況下服用 500 mg metformin hydrochloride 錠劑的絕對生體可用率約為 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，劑量增加時生體可用率並未隨劑量等比例增加；這是由於吸收減少而非排除作用的改變。

食物會降低 metformin 的吸收量並稍微延遲其吸收作用，證據如下：相較於空腹下使用藥物含量相同之藥錠的情況，搭配食物施用單劑 metformin 850 mg 藥錠後 C_{max} 約下降 40%、AUC 下降 25%，而達到最高血漿濃度所所經時間 (T_{max}) 則延長 35 分鐘。上述現象的臨床重要性不明。

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

<u>排除</u>
metformin 血漿排除半衰期約為 6.2 小時。在血液中的排除半衰期約為 17.6 小時，這顯示紅血球可能為藥物分佈的所在之一。

<u>代謝</u>
針對正常受試者進行的單劑靜脈投藥研究顯示，metformin 未進行肝臟代謝（人體中未找到其代謝產物），亦不經膽汁排泄。

<u>排泄</u>
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。腎臟清除率約為肌酸酐清除率的 3.5 倍，這顯示腎小管分泌是 metformin 主要的排除途徑。

特定族群

腎功能不全

*恩其糖：*尚未針對腎功能不全病人使用恩其糖後的 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 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／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，輕與重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 的經口服清除率隨著 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。

*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，且腎臟清除率是降低的*[請見禁忌症 (4)與警語及注意事項 (5.1.1)]*。

肝功能不全

*恩其糖：*尚未針對肝功能不全病人使用恩其糖後的 empagliflozin 與 metformin 藥物動力學特性進行研究。*[請參閱警語及注意事項 (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 48%。

*Metformin hydrochloride：*尚無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*[請參閱特殊族群注意事項 (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組臨床試驗顯示，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組臨床試驗中，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

*恩其糖：*尚未針對老年病人使用恩其糖後的 empagliflozin 與 metformin 藥物動力學特性進行研究*[請參閱警語及注意事項 (5.1.2)與特殊族群注意事項 (6.5)]*。

*Empagliflozin：*一項族群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*[請參閱特殊族群注意事項 (6.5)]*。

*Metformin hydrochloride：*針對健康老年受試者的 metformin 有對照組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

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

Empagliflozin

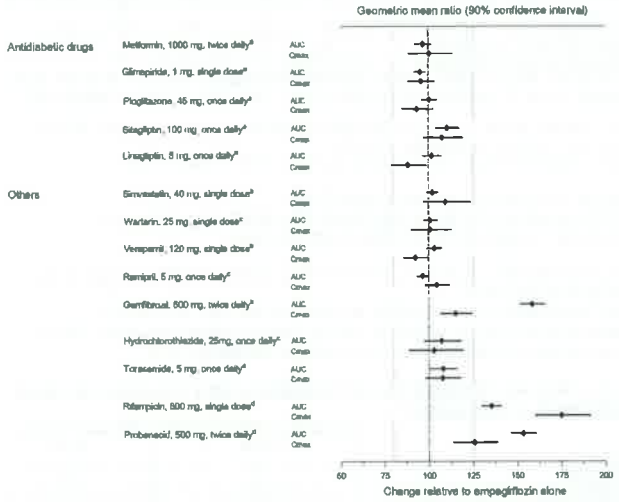
體外藥物交互作用評估：

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 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 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 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 為 P-glycoprotein (P-gp)以及乳癌抗性蛋白 (BCRP)之受質，然在治療劑量下不會抑制上述排出轉運蛋白 (efflux tranporter)，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 小時的尿糖排泄量造成任何影響。對於腎功能不全病人而言，此觀察結果的相關性仍不明。

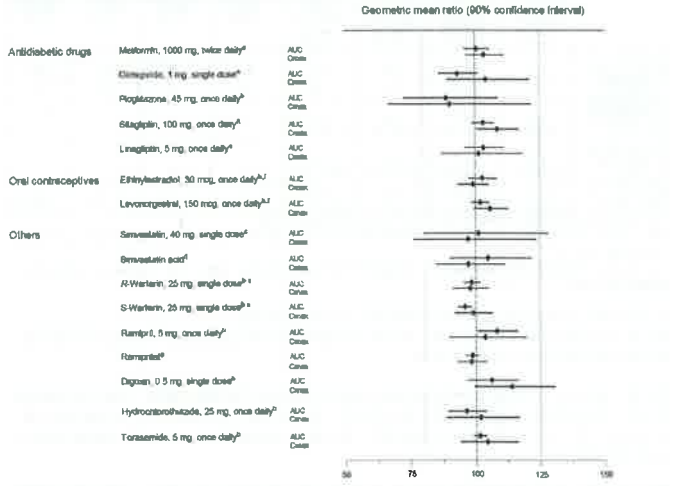
圖 1　各種藥物對 Empagliflozin 藥物動力學的影響，以幾何平均 AUC 與 C_{max} 之比值的 90%信賴區間表式[參考線代表 100%（80% - 125%）]



[a]empagliflozin, 50 mg, 每日一次；[b] empagliflozin, 25 mg, 單劑量；[c] empagliflozin, 25 mg, 每日一次；[d] empagliflozin, 10 mg, 單劑量

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）。

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



[a] empagliflozin, 50 mg, 每日一次；[b] empagliflozin, 25 mg, 每日一次；[c] empagliflozin, 25 mg, 單劑量；[d] 給予 simvastatin；[e] 給予 warfarin 消旋混合物 (racemic mixture)；[f] 給予 Microgynon®；[g] 給予 ramipril

Metformin hydrochloride

表 5　併用藥物對血漿中 Metformin 全身性暴露量的影響

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	0.92‡	0.93‡
Furosemide	40 mg	850 mg	metformin	1.09‡	1.22‡
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	1.05‡	1.07‡
陽離子藥物經由腎小管分泌作用排除的藥物可能會減少 metformin 的排除[請參閱交互作用 (7)]。					
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin	1.40	1.61
碳酸酐酶抑制劑可能引發代謝性酸中毒[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)與交互作用 (7)]。					
Topiramate**	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)
‡ 算術平均比值
** 每 12 小時服用一次 topiramate 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 對於併用藥物全身性暴露量的影響

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	0.78‡	0.63‡
Furosemide	40 mg	850 mg	furosemide	0.87‡	0.69‡
Nifedipine	10 mg	850 mg	nifedipine	1.10¶	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1.01¶	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	ibuprofen	0.97¶	1.01¶
Cimetidine	400 mg	850 mg	cimetidine	0.95¶	1.01

* 所有的 metformin 與併用藥物皆為單劑給藥。
† AUC = AUC(INF)，除非另外註明。
‡ 算術平均比值，差異的 p 值<0.05。
§ 所觀察的 AUC(0-24 小時)。
¶ 算術平均比值

12　臨床試驗資料

愚其糖之血糖控制研究

對於第二型糖尿病病人，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、人種及基準點身體質量指數 (BMI) 所區分的不同子群中，都可以觀察得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 名第二型糖尿病病人參與一項評估 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 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 (%)*			
基準點（平均值）	7.9	7.9	7.9
自基準點起之變化（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[a] (-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)†			
基準點（平均值）	155	149	156
自基準點起之變化（校正後平均值）	-20	-22	6
與安慰劑之差異 + metformin（校正後平均值）	-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（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)	-2.0[b] (-2.6, -1.4)	-2.5[b] (-3.1, -1.9)	--

* 修訂版意圖治療族群，插補第 24 週時缺失的數據時，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%的數據是以推估而得。
[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。）
† 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 名第二型糖尿病病人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 個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）出現具統計意義顯著性的下降效果（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 1000 mg* N=161	Empagliflozin 10 mg + Metformin 2000 mg* N=167	Empagliflozin 25 mg + Metformin 1000 mg* N=165	Empagliflozin 25 mg + Metformin 2000 mg* N=169	Empagliflozin 10 mg N=169	Empagliflozin 25 mg N=163	Metformin 1000 mg* N=167	Metformin 2000 mg* 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
自基準點之變化（調整後平均值）	-2.0	-2.1	-1.9	-2.1	-1.4	-1.4	-1.2	-1.0
與 empagliflozin 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)	--	--	--	--
達成 HbA1c < 7% 之病人人數 (%)	96 (63%)	112 (70%)	91 (57%)	111 (68%)	69 (43%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)

*Metformin hydrochloride 每日總劑量，以每日給予兩個相等劑量的方式給予。
[b] p 值 ≤0.0062（修訂意圖治療族群[觀察案例]；MMRM 模型包含治療、腎功能、地區、回診、回診和治療的交互作用，以及基準點 HbA1c）。
[c] p 值 ≤0.0056（修訂意圖治療族群[觀察案例]；MMRM 模型包含治療、腎功能、地區、回診、回診和治療的交互作用，以及基準點 HbA1c）。

以 Empagliflozin 輔助既有 Metformin 和磺醯尿素類藥物的合併療法

總計有 666 名第二型糖尿病病人參與一項評估 empagliflozin 併用 metformin 以及磺醯尿素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 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）。

表 9　Empagliflozin 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

	Empagliflozin 10 mg + Metformin + SU N=225	Empagliflozin 25 mg + Metformin + SU N=216	安慰劑 + Metformin + SU N=225
HbA1c (%)*			
基準點（平均值）	8.1	8.1	8.2
自基準點起之變化（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[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)†			

基準點（平均值）	151	156	152
自基準點起之變化（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			
基準點平均值 (kg)	77	78	76
自基準點起之變化百分比（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[b] (-3.0, -1.8)	-2.7[b] (-3.3, -2.1)	--

* 修訂版意圖治療族群，插補第 24 週時缺失的數據時，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%的數據是以推估而得。
[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。）
† FPG (mg/dL)：empagliflozin 10 mg 組，n=225，empagliflozin 25 mg 組，n=215，安慰劑組，n=224

併用 Metformin 並與 Glimepiride 比較的活性藥物對照試驗

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 empagliflozin 療效，以 glimepiride 為活性藥物對照的雙盲對照試驗。

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。

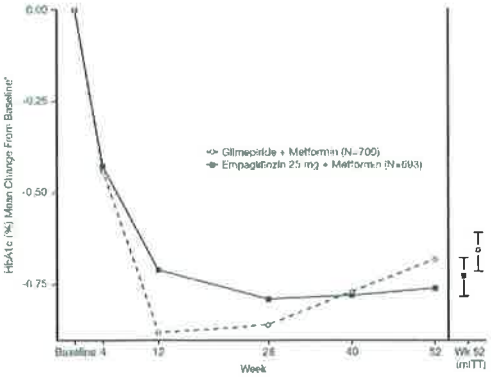
第 52 週時，empagliflozin 25 mg 和 glimepiride 都使 HbA1c 和 FPG 下降（見表 10，圖 3）。Empagliflozin 25 mg 和 glimepiride 組在效果大小觀察值上的差異均未涵蓋 0.3%的預設非劣性臨界值。Glimepiride 的每日平均劑量為 2.7 mg，而在美國的最大核准劑量為 8 mg/日。

表 10　無法以 Metformin 妥善控制病情之病人併用 Empagliflozin 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

	Empagliflozin 25 mg + Metformin N=765	Glimepiride +Metformin N=780
HbA1c (%)*		
基準點（平均值）	7.9	7.9
自基準點起之變化（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[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（校正後平均值）	-19	-9
與 glimepiride 之差異（校正後平均值）	-11	--
體重		
基準點平均值 (kg)	82.5	83
自基準點起之變化百分比（校正後平均值）	-3.9	2.0
與 glimepiride 之差異（校正後平均值）(95% CI)	-5.9[c] (-6.3, -5.5)	--

* 修訂版意圖治療族群，插補第 52 週時缺失的數據時，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%的數據是以推估而得。
[b] 不劣性 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)：empagliflozin 25 mg，n=764；glimepiride，n=779

圖 3　每個時間點（完成者）及第 52 週時（mITT 族群）的校正後平均 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 相較於基準點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，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，可在體重相較於基準點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 適於經確認有心血管疾病的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的糖尿病病人，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。

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%的受試族群為白種人，22%為亞洲人，5%為黑人。平均年齡為 63 歲，男性約佔 72%。

在此項試驗中，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。分別有大約 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 m^2。基準點時，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%)和磺醯尿素類藥物(43%)。

基準點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%)。基準點時，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，尿液中白蛋白對肌酸酐比值(UACR) 平均值為 175 mg/g。基準點時，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(大部分為阿斯匹靈)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臟事件(MACE)的時間。重大不良心臟事件的定義為發生心血管原因死亡或發生非致命性心肌梗塞(MI)或非致命性中風。統計分析計畫已預先指明將 10 與 25 mg 劑量合併分析。設定風險邊際值為 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)的不劣性，以及若通過不劣性檢定，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型一錯誤。

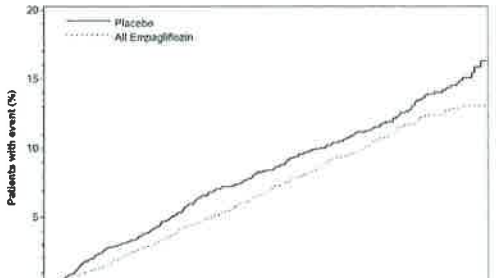
Empagliflozin 可顯著減少發生心血管原因死亡、首次非致命性心肌梗塞或首次非致命性中風之主要綜合評估指標的風險(HR：0.86；95%信賴區間：0.74, 0.99)。此治療效果係由隨機分配至 empagliflozin 組之受試者的心血管原因死亡風險顯著降低所致(HR：0.62；95%信賴區間：0.49, 0.77)，非致命性心肌梗塞或非致命性中風的風險則未改變(請見圖 11 以及圖 4 和 5)。10 mg 和 25 mg empagliflozin 劑量組個別的結果與兩劑量組合併的結果一致。

表 11　在主要綜合評估指標與個別成分指標方面的治療效果 [a]

	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、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的綜合指標 (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)

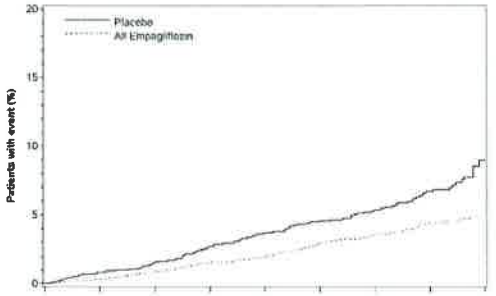
[a] 接受治療者資料集(接受至少一劑試驗藥物的受試者)
[b] 優越性檢定之 p-值(雙尾)為 0.04
[c] 事件總數

圖 4　首次重大不良心臟事件的累積發生率估計值



Subjects at risk									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	2333	2256	2194	2112	1675	1380	1161	741	166
All Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370

圖 5　心血管原因死亡的累積發生率估計值



Subjects at risk									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
All Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414

就心血管原因死亡而言，empagliflozin 對於主要人口統計與各疾病子群的療效一致，包含 eGFR 為 30 到低於 45ml/min/1.73m^2 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。其

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 錠聚氯三氟乙烯 (PCTFE) 泡殼片盒裝。

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換氣、身體不適、肌肉痛、不尋常的嗜睡或其他非特定症狀，應立即停止服用思美糖，並儘速就醫。規勸病人服用思美糖期間，應避免飲酒過量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放射程序之前，應告知醫療專業人員自己正在服用思美糖，因為可能需要暫時停用思美糖，直到確認腎功能正常*[請參閱警語及注意事項 (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，有時與疾病或手術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、疲累及呼吸困難），應停用思美糖並立即就醫 *[請參閱警語及注意事項 (5.1.2)]*。

體液容量減少

告知病人服用思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*[請參閱警語及注意事項 (5.1.3)]*。告知病人脫水可能會增加發生低血壓的風險，請維持足夠的水分攝取。

嚴重泌尿道感染

請告知病人可能發生泌尿道感染（可能為嚴重感染）。請向病人提供關於泌尿道感染症狀的資訊。請建議病人於出現泌尿道感染症狀時就醫*[請參閱警語及注意事項 (5.1.4)]*。

併用胰島素與胰島素促分泌物質時發生的低血糖

請告知病人思美糖與胰島素促分泌物質 (例如磺醯尿素類藥物)或胰島素併用時，發生低血糖風險會增高，可能需要降低胰島素促分泌物質或胰島素的劑量，以降低發生低血糖症的風險*[請參閱警語及注意事項 (5.1.5)]*。

嚴重壞死性筋膜炎(弗尼爾氏壞疽)

請告知病人，曾有使用 empagliflozin(思美糖的成分)時出現會陰壞死性感染(弗尼爾氏壞疽)的病例。請告知病人，如果生殖器或其他毛直腸區域出現疼痛或壓痛、發紅或腫脹並伴隨發燒超過 38°C 或身體不適，應立即就醫*[請參閱警語及注意事項 (5.1.6)]*。

女性的生殖器真菌感染(如外陰陰道炎)

請告知女性病人可能發生陰道的真菌感染，並針對陰道真菌感染的症狀和徵象提供相關資訊。請向

病人建議治療選項以及就醫時機*[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]*。

<u>男性的生殖器微菌感染（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(5.1.7)]*。

<u>維生素 B_{12} 缺乏</u>
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)]*。

<u>過敏反應</u>
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(例如蕁麻疹與血管性水腫)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(5.1.8)]*。

<u>實驗室檢測</u>
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。

<u>懷孕</u>
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。

<u>哺乳</u>
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)]*。

<u>具有生育能力的病人</u>
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)]*。

<u>錯過用藥</u>
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

國外許可證持有者
Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商
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