愛妥蜜®15/850毫克錠劑
ACTOSMET® 15/850mg Tablets
(pioglitazone hydrochloride和metformin hydrochloride)錠劑

衛署藥輸字第024839號
初版：2007年6月
修訂：2012年1月

警語: 鬱血性心衰竭

(一) Thiazolidinediones類藥品，包括藥品成分(Rosiglitazone、Pioglitazone)，在某些病人族群有導致或加重其充血性心衰竭之嚴重不良反應。病患一開始Actosmet名稱治療或增加治療劑量時，必須謹慎觀察病患是否有心臟衰竭之徵候(包括快速體重增加、呼吸困難、和/或水腫)，倘若有發展出這些症狀，應該依據現行標準治療心臟衰竭，進一步考慮停止該藥品或降低治療劑量。

(二) Actosmet不建議使用於有心臟衰竭症狀之病人。心臟衰竭狀態第三級或第四級(紐約心臟協會『NYHA』ClassIII或IV cardiac status)的病人禁止使用本藥品。

乳酸中毒

(一) Metformin若於體內累積，可能導致一種罕見但嚴重的併發症，即乳酸中毒。若患者本身有敗血症、脫水、過量飲酒、肝功能不全、腎功能受損、急性鬱血性心臟衰竭等症狀，乳酸中毒的風險會增加。

(二) 發病初期的症狀通常不明顯，只能觀察到倦怠、肌肉疼痛、呼吸窘迫、嗜睡程度加重及腹部不適等非特異性症狀。

(三) 檢驗值異常現象包括：pH值過低、血中陰離子差值增大、血中乳酸濃度升高。

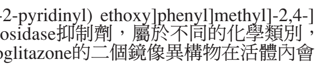
(四) 如果懷疑患者發生乳酸中毒，應停用ACTOSMET，並立即安排住院治療（請見Metformin Hydrochloride之警告說明）。

產品說明

ACTOSMET™ (pioglitazone hydrochloride和metformin hydrochloride)錠劑包含兩種治療第二型糖尿病的口服降血糖藥物：pioglitazone hydrochloride和metformin hydrochloride。針對metformin無法提供適當控制之第二型糖尿病患者的臨床試驗業已證實pioglitazone併用metformin的療效，並已通過批准。有關pioglitazone和metformin單一治療的其他療效和安全資訊，請參見個別藥物的處方資訊。

Pioglitazone hydrochloride是一種口服降血糖藥，主要作用為降低胰島素抗性，用於治療第二型糖尿病。藥理研究指出，pioglitazone可改善肌肉和脂肪組織對胰島素之感受性，同時抑制葡萄糖生成作用。Pioglitazone可改善血糖控制，降低循環胰島素濃度。

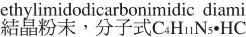
Pioglitazone [(±)-5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl) ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-] thiazolidinedione monohydrochloride不同於sulfonylureas、biguanides或α-glucosidase抑制劑，屬於不同的化學類別，藥理作用也不同。其分子包含一個不對稱中心，合成的化合物為消旋物；Pioglitazone的二個鏡像異構物在活體內會互相轉變。其結構式如下圖所示：



pioglitazone hydrochloride

Pioglitazone hydrochloride為一種無味之白色結晶粉末，分子式$C_{19}H_{20}N_2O_3S$•HCl，分子量392.90。可溶於N,N-dimethylformamide，微溶於無水乙醇，極微溶於丙酮和乙腈(acetonitrile)，幾不溶於水，不溶於乙醚。

Metformin hydrochloride (N,N -dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride)在化學或藥理學上與任何其他類型的口服降血糖藥無關，為一種白色結晶粉末，分子式$C_4H_{11}N_5$•HCl，分子量165.62。易溶於水，幾不溶於丙酮、乙醚和氯仿。pKa值為12.4，1% metformin hydrochloride水溶液的pH值為6.68，其結構式如下圖所示：



metformin hydrochloride

ACTOSMET 15/850mg口服錠劑含有15毫克pioglitazone hydrochloride(鹽基)和850毫克 metformin hydrochloride(15毫克/850毫克)，處方中之賦形劑如下：微晶纖維素、providone K30、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、Hypromellose、聚乙二醇8000、滑石、二氧化鈦。

臨床藥理學

作用機轉

ACTOSMET

ACTOSMET結合二種具有不同作用機轉的降血糖藥物，以改善第二型糖尿病患者的血糖控制：一為pioglitazone hydrochloride，屬thiazolidinedione類藥物，另一為metformin hydrochloride，屬biguanide類藥物。Thiazolidinedione是胰島素增敏藥物，主要作用為增加周邊葡萄糖利用，而biguanide則主要作用於降低內生性肝臟葡萄糖生成。

Pioglitazone hydrochloride

Pioglitazone的作用機轉需仰賴胰島素的存在，Pioglitazone可降低周邊及肝臟之胰島素抗性，導致靠胰島素處理的葡萄糖增加，肝臟葡萄糖輸出減少。Pioglitazone和sulfonylurea類藥物不同，Pioglitazone不是胰島素分泌刺激劑，而是一種強效且有高度選擇性的過氧化微粒體增生活化受體gamma (PPARγ)促效劑。重要的胰島素作用組織，如脂肪組織、骨骼肌和肝臟內，均有PPAR受體。PPARγ核受體的活化，調節許多與控制葡萄糖和脂肪代謝相關之胰島素反應基因的轉錄作用。

在糖尿病動物模式中，對於胰島素抗性狀態如第二型糖尿病，pioglitazone可減少高血糖血症、高胰島素血症以及高三酸甘油脂血症。在許多胰島素抗性的動物模式中均發現Pioglitazone所造成的代謝變化，導致胰島素依賴型組織的反應性增加。

由於pioglitazone可強化循環胰島素的作用（藉由降低胰島素阻抗性），因此在缺乏內生性胰島素的動物模式中不會降低血糖。

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride可改善第二型糖尿病患者的葡萄糖耐受性，降低基礎血糖值和飯後血糖值。Metformin會減少肝臟葡萄糖生成，降低葡萄糖的腸吸收，並且藉由增加周邊葡萄糖攝取和利用而改善胰島素敏感性。Metformin不像sulfonylurea類藥物，不會使第二型糖尿病患者或正常受試者產生低血糖症（特殊情況除外，請參見注意事項，一般性：***Metformin hydrochloride***)，也不會引發高胰島素血症。接受metformin治療後，胰島素分泌維持不變，但確實能降低空腹胰島素濃度和全日血漿胰島素反應。

藥物動力學和藥物代謝

吸收和生體可用率：

ACTOSMET

在ACTOSMET® 15mg/850mg的生體相等性(bioequivalence)試驗中，健康受試者在空腹狀況下服用單一結合錠劑之後，pioglitazone和metformin成分的曲線下面積(AUC)和最大濃度 (Cmax)，和ACTOS 15毫克伴隨Glucophage (850毫克)一起服用具生體相等性（表**1**）。

表**1. ACTOSMET™** 之藥物動力學參數的平均值（標準差）

藥物	N	AUC(0-inf) (ng • h/mL)	N	Cmax	N	Tmax	N	T1/2
Pioglitazone								
15mg/850mg ACTOSMET®	52	5671 (1585)	60	569 (222)	60	1.89 (0.8)	52	7.19 (1.84)
15 mg ACTOS®和 850mg Glucophage®	55	5957 (1680)	61	603 (239)	61	2.01 (1.54)	55	7.16 (1.85)
Metformin HCL								
15mg/850mg ACTOSMET®	47	11927 (3311)	60	1827 (536)	60	2.41 (0.91)	47	17.56 (20.08)
15 mg ACTOS®和 850mg Glucophage®	52	11569 (3494)	61	1797 (525)	61	2.26 (0.85)	52	17.01 (18.09)

ACTOSMET 15mg/850mg與食物併服，pioglitazone的總暴露量沒有改變。Metformin與食物併服時，AUC沒有改變，但metformin的平均最高血清濃度降低了28%。在進食過的情況下，兩種成分的最高血清濃度均延遲（pioglitazone為1.9小時，metformin為0.8小時），這些變化在臨床上不見顯著意義。

Pioglitazone hydrochloride

在空腹狀態下，口服pioglitazone後，最快可於30分鐘內在血清中測得，2小時內達到最高濃度。食物會使達到最高血清濃度的時間延遲約3到4小時，但不會改變吸收程度。

Metformin hydrochloride

使用metformin 500mg到1500mg，和850mg到2550mg單一口服錠劑的研究指出，劑量增加與結果並未呈比例關係，這是因為吸收降低，而非排除改變。Metformin 850mg單一錠劑與食物共同投予後，跟同樣強度之錠劑空腹投予後比較，食物降低了metformin的吸收程度並稍微延遲其吸收，其平均最高血漿濃度降低約40%，血漿濃度對時間之AUC降低25%，達到最高血漿濃度的時間延遲35分鐘。但這些改變的臨床相關性仍屬未知。

分佈：

Pioglitazone hydrochloride

投予單劑pioglitazone後的平均擬似分佈體積(V/F)為0.63±0.41(平均值±標準差)L/kg體重。Pioglitazone在人類血清中與蛋白質高度結合(>99%)，主要是與血清白蛋白結合。Pioglitazone也與其他血清蛋白結合，但親合力較低。代謝物M-III和M-IV也與血清白蛋白高度結合(>98%)。

Metformin hydrochloride

口服單劑metformin 850mg後的擬似分佈體積(V/F)平均為654±358L。Metformin與血漿蛋白的結合微不足道。Metformin進入紅血球的狀況，很可能跟時間呈函數關係。以metformin的一般臨床劑量和給藥時間表而言，血漿濃度會在24-48小時內達到穩定狀態，且通常<1μg/mL。在對照性臨床試驗中，即使在最大劑量，metformin的最高血漿濃度也不會超過5μg/mL。

代謝、排除和排泄：

Pioglitazone hydrochloride

Pioglitazone多數經由氫氧化和氧化作用代謝，其代謝物也部份轉變為醣醛酸甘或硫酸鹽結合物。在第二型糖尿病動物模式中，代謝物M-II和M-IV（pioglitazone的氫氧衍生物)和M-III（pioglitazone的酮類衍生物)具有藥理活性。投予多劑後，除pioglitazone外，在人類血清中發現的主要藥物相關物質為M-III和M-IV。穩定狀態下，pioglitazone佔健康自願者和第二型糖尿病患者之最高總血清濃度的30%到50%，佔總AUC的20%到25%。

體外研究數據顯示多種CYP異構物與pioglitazone的代謝有關；相關的細胞色素P450異構物包括CYP2C8，以及相關度較小的CYP3A4，還有其他多種異構物，主要包括肝外的 CYP1A1。已進行過併用pioglitazone和P450抑制劑與受質的活體研究（請參見注意事項，藥物交互作用，Pioglitazone hydrochloride）。測量接受pioglitazone治療之患者尿中的6ß-hydroxycortisol/皮質醇比例，結果顯示pioglitazone並不是強力的CYP3A4酵素誘導劑。

口服藥物後，約15%-30%之pioglitazone劑量存在於尿中。Pioglitazone的腎臟排除量非常少，主要以代謝物及其結合物型式排泄。推斷大部分口服劑量以原型或代謝物形式排泄於膽汁，然後經由糞便排除。

Pioglitazone和總pioglitazone的平均血清半衰期分別為3-7小時和16-24小時，估算其擬似清除率CL/F為5-7L/hr。

Metformin hydrochloride

正常受試者靜脈注射單一劑量metformin之試驗顯示，metformin以原型經由尿液排泄，未經肝臟代謝（在人體未發現代謝物）或膽排泄。腎清除率高出肌酸酐清除率約3.5倍，顯示腎小管分泌為metformin排除的主要途徑。口服後，約90%被吸收的藥物會在24小時內經由腎臟排除，血漿排除半衰期約6.2小時。血中排除半衰期約17.6小時，顯示紅血球群可能是分布室。

特殊族群

腎功能不全：

Pioglitazone hydrochloride

與正常受試者比較，中度（肌酸酐清除率30-60mL/min）到重度（肌酸酐清除率<30mL/min）腎損傷患者的pioglitazone、M-III和M-IV血清排除半衰期維持不變。

Metformin hydrochloride

禁忌：腎功能不全患者，男性血中氨酸酐(Creatinine, Scr)濃度≥1.5mg/dL，女性Scr≥1.4mg/dL之病患不可服用Metformin成分藥品。

在腎功能降低患者（根據肌酸酐清除率），metformin的血漿和血中半衰期延長，腎清除率隨肌酸酐清除率成比例性降低（請參見禁忌症和警告，***Metformin hydrochloride***，也請參見GLUCOPHAGE®處方資訊，臨床藥理學，藥物動力學）。因metformin禁用於腎功能受損患者，故ACTOSMET也禁用於這些患者。

肝功能不全：

Pioglitazone hydrochloride

和正常對照組相較之下，肝功能受損之受試者（Child-Pugh等級B/C）的pioglitazone和總pioglitazone平均最高濃度約降低45%，但平均AUC值並無變化。

若患者的臨床症狀顯示正罹患肝臟疾病或血清轉氨 (ALT)濃度超過正常上限2.5倍，則不得使用ACTOSMET治療（請參見注意事項，一般性：***Pioglitazone hydrochloride***）。

Metformin hydrochloride

尚未針對肝功能不全患者進行metformin藥物動力學研究。

老年人：

Pioglitazone hydrochloride

在健康老年受試者中，pioglitazone和總pioglitazone最高血清濃度與年輕受試者無顯著差異，但AUC值略高於年輕受試者，末相半衰期(terminal half-life)值則稍長。這些變化的幅度均未達到臨床重要的程度。

Metformin hydrochloride

健康老年受試者之metformin藥物動力學對照研究的有限資料顯示，與健康年輕受試者比較，總血漿清除率降低，半衰期延長，Cmax上升。從上述資料可以看出，metformin藥物動力學隨年齡而變化的主要原因是腎功能改變（請參見GLUCOPHAGE處方資訊，臨床藥理學，特殊族群，高齡患者。

除非測量肌酸酐清除率後證實腎功能未降低，否則80（含）歲以上患者不得展開ACTOSMET治療（請參見警告，***Metformin hydrochloride***和用法用量；也請參見GLUCOPHAGE處方資訊）。

兒童：

Pioglitazone hydrochloride

無兒童之藥物動力學資料。由於缺乏長期安全性數據，不建議兒科糖尿病患者接受ACTOSMET治療。該藥物之成份pioglitazone，可能導致骨折及其他不良作用，目前醫界尚未評估ACTOSMET成份對於此患者族群的風險（見警告及注意事項）。

Metformin hydrochloride

單次口服metformin 500mg錠劑和食物共同投予後，第二型糖尿病兒童患者（12-16歲）與經性別和體重配對之健康成人（20-45歲）（腎功能均正常）的metformin Cmax和AUC幾何平均差小於5%。

性別：

Pioglitazone hydrochloride

男性及女性接受pioglitazone單一療法及併用sulfonylurea、metformin或胰島素後，血糖控制均獲改善。女性的Cmax和AUC平均值增加20%-60%。在臨床對照試驗中，通常女性之血紅素HbA_1C (HbA_1C)由基準點降低的幅度大於男性（平均HbA_1C之平均差為0.5%）。由於治療應針對個別病患需求，以達到血糖控制的目的，故不建議僅根據性別調整劑量。

Metformin hydrochloride

根據性別分析，正常受試者和第二型糖尿病患者的metformin藥物動力學參數無顯著差異（男性=19，女性=16）。相似地，在第二型糖尿病患者之臨床對照研究中，metformin之降血糖作用在男性和女性差不多。

人種：

Pioglitazone hydrochloride

無不同人種間之藥物動力學資料。

Metformin hydrochloride

無根據種族所作之metformin藥物動力學參數研究。在第二型糖尿病患者之臨床對照研究中，metformin之降血糖作用在白人(n=249)、黑人(n=51)和西班牙裔(n=24)之間差不多。

藥物間交互作用

投予pioglitazone (45mg) 7天後，共同投予單劑metformin (1000mg)和pioglitazone，未改變單劑metformin之藥物動力學。雖然已進行過pioglitazone和metformin個別成分之交互作用研究，但尚未針對ACTOSMET特定的交互作用藥物動力學進行研究。

Pioglitazone hydrochloride

讓健康志願者服用下列藥物，並共同投予pioglitazone（每天一次，每次45mg），研究結果如下：

口服避孕藥：共同投予pioglitazone（每天一次，每次45mg）和口服避孕藥（每天一次，每次1mg norethindrone加0.035mg ethinyl estradiol）持續21天，導致ethinyl estradiol之AUC(0-24h)和Cmax分別降低11%和11-14%；norethindrone之AUC（0-24h小時）和Cmax則無明顯變化。有鑑於ethinyl estradiol藥物動力學具有高度變異性，無法斷言此發現在臨床上的重要性。

Midazolam：投予pioglitazone 15天後，服用單次midazolam糖漿7.5mg，導致midazolam之Cmax和AUC降低26%。

Nifedipine ER：讓男性和女性志願者併服pioglitazone 7天和每天口服一次nifedipine ER，每次30mg，為期4天，導致nifedipine原型的Cmax最小平方平均比值（90%信賴區間）為0.83(0.73-0.95)，AUC為0.88(0.80-0.96)。有鑑於nifedipine藥物動力學具有高度變異性，無法斷言此發現在臨床上的重要性。

Ketoconazole：共同投予pioglitazone 7天和ketoconazole每天二次，每次200mg，導致pioglitazone原型的Cmax最小平方平均比值（90%信賴區間）為1.14(1.06-1.23)，AUC為1.34(1.26-1.41)，Cmin為1.87(1.71-2.04)。

Atorvastatin Calcium：共同投予pioglitazone 7天和atorvastatin calcium(LIPITOR®)每天一次，每次80mg，導致pioglitazone原型的Cmax最小平方平均比值（90%信賴區間）在為0.69(0.57-0.85)，AUC為0.76(0.65-0.88)，Cmin為0.96(0.87-1.05)。而atorvastatin原型的Cmax最小平方平均比值（90%信賴區間）為0.77(0.66-0.90)，AUC為0.86(0.78-0.94)，Cmin為0.92 (0.82-1.02)。

細胞色素P450：參見注意事項，藥物交互作用，*Pioglitazone hydrochloride*

Gemfibrozil：CYP2C8之抑制劑gemfibrozil（口服每天二次，每次600mg），和pioglitazone（口服30mg）共同投予10位已接受gemfibrozil（口服每天二次，每次600mg）治療過2天之10位健康志願者，導致其pioglitazone暴露(AUC_{0-24})為未服用gemfibrozil者的226%（參見注意事項，藥物交互作用，*Pioglitazone hydrochloride*）。

Rifampin：CYP2C8之誘發劑rifampin（口服每天一次，每次600mg），和pioglitazone（口服30mg）共同投予10位已接受rifampin（口服每天一次，每次600mg）治療過5天之健康志願者，導致pioglitazone之AUC降低54%（參見注意事項，藥物交互作用，*Pioglitazone hydrochloride*）。

在其他藥物-藥物交互作用試驗，pioglitazone對fexofenadine、glipizide、digoxin、warfarin、ranitidine HCl或theophylline之藥物動力學無顯著影響。

Metformin hydrochloride

參見注意事項，藥物交互作用，*Metformin hydrochloride*

藥效學和臨床作用

Pioglitazone hydrochloride

臨床研究證實，pioglitazone可改善胰島素抗性(insulin-resistant)患者的胰島素敏感性。Pioglitazone可提高胰島素之細胞反應性，增加胰島素依賴性葡萄糖處理率，改善肝臟對胰島素的敏感性，以及功能異常之葡萄糖恆定性。Pioglitazone使得第二型糖尿病患者的胰島素抗性降低，導致血漿葡萄糖濃度、血漿胰島素濃度和HbA_1C值降低。一項開放標示的延伸性試驗結果顯示，pioglitazone降低血糖作用至少持續一年。對照性臨床試驗顯示，pioglitazone和metformin併用，對血糖控制有加成效果。

Pioglitazone對照性單一療法臨床研究中納入血脂異常患者。整體而言，接受pioglitazone治療的患者與安慰劑組比較，其平均三酸甘油脂降低，平均高密度膽固醇升高，而低密度膽固醇以及總膽固醇平均變化不一致。類似的結果型態也出現在16週和24週的pioglitazone和metformin合併療法研究。

臨床試驗

尚未針對ACTOSMET進行臨床療效研究。但過去已確立個別成分的療效和安全性，也在二項臨床研究中評估過併用個別成分的療效和安全性。這些臨床試驗證實使用metformin但控制不佳的第二型糖尿病患者，使用pioglitazone具有額外效益。已證實二種強度的ACTOSMET都與併服pioglitazone和metformin具有生物相等性（參見臨床藥理，藥物動力學和藥物代謝）。

metformin控制不佳的患者，添加**pioglitazone**治療之臨床試驗

二項針對第二型糖尿病患者所作的隨機治療對照性臨床研究，評估pioglitazone加metformin的療效和安全性。二項研究均納入僅服用metformin或併用另一種降血糖藥物而血糖控制不佳的患者。在開始接受研究療法之前，停用所有其他降血糖藥物。在第一項試驗中，328位患者除了接受已確立的metformin療法之外，每天再服用一次30mg的pioglitazone或安慰劑，持續16週。在第二項試驗中，827位患者除了接受已確立的metformin療法之外，每天再服用一次30mg或45mg的pioglitazone，持續24週。

在第一項試驗中，metformin療法外加每天服用一次pioglitazone 30mg，16週時，與僅服用metformin相比，HbA_1C平均值顯著降低0.8%，空腹血糖平均值降低38mg/dL。在這項為期16週的試驗中，患者隨機分配使用pioglitazone或安慰劑，兩組的metformin使用劑量中位數為每日1500毫克，範圍介於500毫克至3400毫克。

在第二項試驗中，24週時，30mg和45mg劑量的HbA_1C平均值分別比基準點降低0.80%和1%，空腹血糖平均值分別比基準點降低38mg/dL和51mg/dL。在這項為期24週的試驗中，患者隨機分配使用pioglitazone 30毫克或pioglitazone 45毫克，兩組的metformin使用劑量中位數為每日1700毫克，範圍介於500毫克至3000毫克。

根據HbA1C和空腹血糖的降低情況可發現（表**2**），無論metformin劑量如何，將pioglitazone加入metformin療法中，丁顯著改善血糖控制。

表2. Pioglitazone Hydrochloride + Metformin Hydrochloride併用研究在16週和24週時的血糖參數

參數	安慰劑 + Metformin	Pioglitazone 30 mg + metformin
16-週試驗		
HbA_1C (%)	**N=153**	**N=161**
基準點平均值	9.77	9.92
在第16週與基準點的平均變化	0.19	-0.64* , †
與安慰劑 + metformin之變化差異		-0.83
反應率(%) (a)	21.6	54.0
空腹血糖(mg/dL)	**N=157**	**N=165**
基準點平均值	259.9	254.4
在第16週與基準點的平均變化	-5.2	-42.8* , ‡
與安慰劑 + metformin之變化差異		-37.7
反應率(%) (b)	**23.6**	**59.4**
參數	**Pioglitazone 30 mg + metformin**	**Pioglitazone 45 mg + metformin**
24-週試驗		
HbA_1C (%)	**N=400**	**N=398**
基準點平均值	9.88	9.81
在第24週與基準點的平均變化	-0.80*-1.01*	
反應率(%) (a)	**55.8**	**63.3**
空腹血糖(mg/dL)	**N=398**	**N=399**
基準點平均值	232.5	232.1
在第24週與基準點的平均變化	-38.2*	-50.7* , ‡
反應率(%) (b)	**52.3**	**63.7**

* 與基準點有顯著變化，p≤0.050
† 與安慰劑加metformin有顯著差異，p≤0.050
‡ 與pioglitazone 30mg有顯著差異，p≥0.050
(a)達到HbA1C≤6.1%或由基準點降低≥0.6%之患者
(b)空腹血糖降低≥30 mg/dL之患者

適應症與用法

ACTOSMET適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已在接受pioglitazone和metformin合併治療者，或僅使用metformin但控制不佳者。

第二型糖尿病的治療也應該包括營養諮詢、必要時減輕體重，以及運動。這些努力不僅對第二型糖尿病主要治療而言非常重要，對於維持藥物治療之藥效亦很重要。

劑法和用法

(1) metformin之每日最高治療建議劑量為3g。
(2) 大於80歲之老年患者不建議開始使用Metformin治療。
(3) Metformin用於治療80歲以下之老年患者時，應特別謹慎。

一般原則

以降血糖藥物治療第二型糖返病時，應根據有效性和耐受性，在不超過每日最大建議劑量（pioglitazone是45mg，metformin是3000mg）的情況下，依個人情況訂定劑量和用法。

劑量建議

應根據病患目前使用的pioglitazone及/或metformin療法，而決定ACTOSMET的起始量。應將ACTOSMET每日劑量分次伴隨用餐給予，以減少與metformin有關的腸胃副作用。

Metformin單一藥物控制不佳之患者的起始劑量

根據pioglitazone一般起始劑量（每日15-30mg），可於開始時使用ACTOSMET 15mg/850mg錠劑，每日一次或二次，待評估治療反應是否恰當後，再逐漸調整劑量。

併用pioglitazone加metformin個別錠劑後，改用ACTOSMET之患者的起始劑量

根據過去服用的pioglitazone和metformin劑量，再開始時使用ACTOSMET 15mg/850mg錠劑。

尚無研究探討以前服用其他降血壓藥物，然後改用ACTOSMET的安全性和療效。改變第二型糖尿病療法時，因血糖控制可能發生變化，故應該謹慎為之並予以適當監測。

應給予足夠時間以評估治療反應之適當性。理想上，應以HbA_1C評估對治療的反應，與單獨使用空腹血糖評估相比，HbA_1C是較佳的長期血糖控制指標。HbA1C反映過去2到3個月的血糖。在臨床應用上，建議患者服用ACTOSMET一段時間後再評HbA_1C的變化（8-12週），除非空腹血糖顯示血糖控制惡化。

特殊患者群體

孕婦：孕婦或授乳婦女，不建議服用ACTOSMET。

老年人：由於高齡者的腎功能可能衰退，老年病患使用ACTOSMET的起始和維持劑量應保守，因為老年患者的腎功能可能變差。必須審慎評估腎功能後，才能調整劑量。通常老年、體弱以及營養不良的患者，不應將劑量調整至ACTOSMET最大劑量。必須監測功能，以防發生metformin相關的乳酸中毒，尤其是老年病患（參見警告，***Metformin hydrochloride***和注意事項，一般事項：***Metformin hydrochloride***）。

Metformin主要經由腎臟排出，因此，ACTOSMET，限用於治療腎功能正常的患者（請見***Metformin hydrochloride***的警告說明及禁忌症；特殊患者族群的注意事項及臨床藥理學）。必須謹慎評估患者的腎功能後，方可調整ACTOSMET的劑量。

肝功能受損：患者在治療開始時，展現活動性肝臟疾病或血清轉氨 濃度升高（ALT大於2.5倍正常值上限）之臨床證據，不應開始以ACTOSMET治療（參見注意事項，一般事項：***Pioglitazone hydrochloride***和臨床藥理，特殊群體，肝功能不全）。所有患者，在開始以ACTOSMET治療之前，建議做肝 監測，且此後應定期做（參見注意事項，一般事項：***Pioglitazone hydrochloride***和注意事項，實驗室檢查）。

兒童使用

由於缺乏長期安全性數據，不建議兒科糖尿病患者接受ACTOSMET治療。該藥物之成份pioglitazone，可能導致骨折及其他不良作用，目前醫界尚未評估ACTOSMET成份對於此患者族群的風險（見警告及注意事項）。

最大建議劑量

(1) Acotsmet錠劑有15mg Pioglitazone之每日最大建議劑量為45mg。而metformin之成人每日最大建議劑量為3g。

禁忌症

ACTOSMET禁用於紐約心臟協會所訂定的第三級和第四級心臟衰竭病人（請見仿單正面警語）。除此之外，患者若有以下情形，禁止使用ACTOSMET(pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride)：

1. 腎臟疾病或腎功能不全患者，男性血中肌氨酸酐(creatinine, Scr)濃度≥1.5mg/dL，女性Scr≥1.4mg/dL，或肌酸酐清除率不正常，不可服用metformin成份藥品，這些疾病也可能肇因於心臟血管衰竭（休克）、急性心肌梗塞或敗血病。（參看警告，Metformin hydrochloride，和注意事項，一般性：Metformin hydrochloride）。
2. 已知對pioglitazone、metformin或ACTOSMET之任何其他成分過敏者
3. 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸症，有或無伴隨昏迷者。糖尿病酮酸症應以胰島素治療。

正在進行放射線研究而須於血管內注射含碘顯影劑的病人，因會導致腎功能迅速改變，故應應暫停使用ACTOSMET（參看注意事項，一般性：Metformin hydrochloride）。

警語

Metformin有導致代謝性酸中毒（例如：乳酸中毒）之風險，醫療人員宜提醒病患該不良反應，倘若出現代謝性酸中毒之不良反應，應立即停藥並回診開立處方之醫師。

乳酸中毒：乳酸中毒屬於非常罕見但嚴重的代謝性併發症，可能因為在服用**ACTOSMET**錠劑期間蓄積**metformin**而發生，約**50%**病例會死亡。乳酸中毒的發生也與許多病理生理情況有關，包括糖尿病，以及嚴重組織灌流不足和低血氧症。乳酸中毒之特徵為血中乳酸鹽濃度升高**(>5mmol/L)**，**pH**值降低，電解質紊亂伴隨陰離子間隙增加以及乳酸鹽/丙酮酸鹽比值增加。當**metformin**可能是造成乳酸中毒的原因時，通常發現**metformin**血漿濃度**>5μg/mL**。

接受**metformin hydrochloride**治療的患者中，報告發生乳酸中毒的比例非常低（每**1000**病人一年約**0.03**個病例，**1000**病人一年約**0.015**個死亡案例）。臨床試驗中，在臨床試驗中暴露於**metformin**者超過**2**萬病人一年，均無乳酸中毒之報導。已報導之案例主要發生在腎功能嚴重不全的糖尿病患者，包括內因性腎臟疾病和腎臟灌流不足，通常併存多種醫學/手術問題，且併用多種藥物。需要接受藥物治療的鬱血性心臟衰竭患者，特別是有灌流不足和低血氧症風險的不穩定型或急性鬱血性心臟衰竭者，發生乳酸中毒的風險增加。乳酸中毒之風險隨著腎功能不全程度和患者年齡而增加。所以，定期監測服用**metformin**患者的腎功能，並使用**metformin**最低有效劑量，可明顯降低乳酸中毒之風險。特別是老年人的治療應伴隨仔細監測腎功能。除非檢測肌酸酐清除率後發現腎功能未降低，否則**80**（含）歲以上患者不應開始接受**metformin**治療，因為這些患者較容易發生乳酸中毒。另外，若出現任何與低血氧症、脫水或敗血病有關的狀況，應立即停用**metformin**。因為肝功能受損可能明顯限制清除乳酸之能力，一般而言，若臨床或實驗室證據顯示患者罹患肝臟疾病則應避免以**metformin**治療。因酒精會強化**metformin hydrochloride**對乳酸代謝的效果，故患者服用**metformin**時應小心，勿短期或長期飲酒過度。另外，在進行任何血管內放射性顯影劑研究及任何手術處置之前，應暫時停用**metformin**（參看注意事項，一般性：**Metformin hydrochloride**）。

乳酸中毒在開始時往往難以察覺，僅伴隨非特定症狀如倦怠、肌肉痛、呼吸困難、失眠增加和非特定腹部不適。低體溫、低血壓和抗緩慢型心律不整可能與更明顯的酸中毒有關。患者與患者之醫師，必須知道如此症狀可能之重要性，並教導患者在症狀發生時，立即通知醫師（參看注意事項，一般性：**Metformin hydrochloride**）。在釐清真相前，應停用**Metformin**。血清電解質、酮類、血糖，以及視病人病情，血中**pH**值、乳酸鹽濃度，甚或血中**metformin**濃度都可能是有用的。一旦患者固定使用某**metformin**劑量，則腸胃症狀（開始治療時最常見者）未必與藥物有關。之後發生的腸胃症狀可能肇因於乳酸中毒或其他嚴重疾病。

患者服用**metformin**期間，若空腹靜脈血漿乳酸值超過正常上限但低於**5mmol/L**，未必表示即將發生乳酸中毒，而可能以其他機轉解釋，例如糖尿病控制不佳或肥胖、劇烈身體活動或樣本處理的技術問題（參看注意事項，一般性：**Metformin hydrochloride**）。

任何糖尿病患者發生代謝性酸中毒且缺乏酮酸中毒證據（酮尿和酮血症），均應懷疑是乳酸中毒。

乳酸中毒為一醫療急症，必須在醫院治療。服用**metformin**的患者若發生乳酸中毒，應立即停藥並馬上展開一般性支持療法。因**metformin hydrochloride**可透析（在良好血液動力學情況下，清除率高達**170mL/min**），所以建議立刻進行血液透析以矯正酸中毒，並移除蓄積的**metformin**。這種處置經常導致症狀立即逆轉而痊癒（參看禁忌和注意事項，一般性：**Metformin hydrochloride**）。

Pioglitazone hydrochloride

心衰竭和其他心臟作用：像其他thiazolidinediones一樣，pioglitazone單獨使用或和其他降血糖藥物併用，包括胰島素，會引起水分滯留。水分滯留可能導致心臟衰竭或使心臟衰竭惡化。應觀察患者是否出現心臟衰竭的徵候和症狀。若任何心臟狀況惡化，應立即停用ACTOS。在核准前的臨床試驗中，未針對心臟狀況屬紐約心臟學會(NTHA)第III和IV級的病患進行研究；Actos不建議使用在這些病人。（參見注意事項，一般性：***Pioglitazone hydrochloride***，心血管）。

在美國一項16週、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗中，有566名第二型糖尿病患參與，將15mg和30mg的pioglitazone合併胰島素，與胰島素單一療法作比較。此試驗納入長期罹患糖尿病且之前已存在高盛行率的疾病之患者：動脈高血壓(57.2%)、周邊神經病變(22.6%)、冠狀心臟疾病(19.6%)、視網膜病變(13.1%)、心肌梗塞(8.8%)、血管疾病(6.4%)、心絞痛(4.4%)、中風及/或暫時缺血發作(4.1%)以及鬱血性心臟衰竭(2.3%)。

在此試驗中，191位接受pioglitazone 15mg加胰島素(1.1%)中的2位患者，以及188位接受pioglitazone 30mg加胰島素(1.1%)中的2位患者，發生鬱血性心臟衰竭，而187位僅接受胰島素單一療法的患者中則無人發生。所有4位患者過去都曾有心血管病史，包括冠狀動脈疾病、曾經接受冠狀動脈繞道手術，以及心肌梗塞。在一項24週的劑量對照研究中，pioglitazone和胰島素共同投予，服用30mg劑量的病患中，有0.3%(1/345)報告發生鬱血性心臟衰竭之嚴重不良事件，服用45mg劑量者則為0.9%(3/345)。

分析這些試驗資料，無法確認哪些特定因子可以預測併用胰島素療法後發生鬱血性心臟衰竭的風險會增加。

第二型糖尿病和鬱血性心臟衰竭（收縮功能障礙）

在一項**24**週的上市後安全性研究中，比較ACTOS(n=262)和glyburide(n=256)對於下列病患的療效：罹患紐約心臟學會分類II和III的心臟衰竭，且心臟射出分率(ejection fraction)低於40%（基準點**EF**平均為30%）的未經控制之糖尿病患（基準點HbA_1C平均值為8.8%）。在整個研究過程，因鬱血性心臟衰竭而需住院過夜的患者，在ACTOS為9.9%，在glyburide則為4.7%，且從6週起發現有治療差異。此一與ACTOS有關的不良事件，在基準點即使用胰島素的病患與超過64歲者更為明顯。治療組別之間的心血管死亡率無差異。

為病患收縮心臟衰竭（紐約心臟學會II級）的第二型糖尿病和患者開立處方時，一開始應使用ACTOS的最低核准劑量。若隨後需要增加劑量，只能在治療數月後逐漸增加，並仔細監測是否出現體重增加、水腫，或鬱血性心臟衰竭惡化的徵候和症狀。

前瞻性***Pioglitazone***在大血管事件的臨床試驗***(PROactive)***

在PROactive研究中，5238位有大血管病史的第二型糖尿病人，在原本的藥物治療之外，服用逐漸加大劑量至一天45mg的Acots(n=2605)或安慰劑(n=2633)。(見副作用)。使用ACTOS治療所發生嚴重心衰竭的病人(5.7%,n=149)比使用安慰劑的病人(4.1%,n=108)比例高。發生嚴重心衰竭死亡的比例在Acots為1.5%(n=40),在使用安慰劑的病人為1.4%(n=37)。在基準期使用胰島素療法的病人群中，使用ACOTS者發生嚴重心衰竭的比率為6.3%(n=54/864)。使用安慰劑者的為5.2%(n=47/896)。在基準期使用Sulfonylurea製劑療法的病人群中，使用ACOTS者所發生嚴重心衰竭的比率為5.8%(n=94/1624)。使用安慰劑的為4.4%(n=71/1626)。

注意事項

一般性：**Pioglitazone hydrochloride**

Pioglitazone僅在胰島素存在的情況下，才具有降血糖效果用。所以，ACTOSMET不得用於第一型糖尿病患者，或治療糖尿病酮酸中毒。

低血糖：服用pioglitazone合併胰島素或口服降血糖藥物的患者，可能有低血糖的危險，可能需要降低併用藥物的劑量。

心血管：在美國的安慰劑對照性臨床試驗中，排除紐約心臟學會III和IV級心臟狀況患者，發現和安慰劑組相比，接受pioglitazone單一療法或併用sulfonylureas或metformin者，發生體積膨脹相關之嚴重心臟不良事件的比例並未增加。在胰島素併用試驗，少數有心臟疾病史的患者併用pioglitazone和胰島素後發生鬱血性心臟衰竭。在pioglitazone被核准前的臨床試驗中，未包括紐約心臟學會III和IV級心臟狀況患者。Pioglitazone不適用於紐約心臟學會III和IV級心臟狀況患者。

在pioglitazone上市後經驗中，無論是否罹患過心臟疾病的患者，都有發生鬱血性心臟衰竭的病例報告。

水腫：在所有美國pioglitazone臨床試驗中，服用pioglitazone的病患發生水腫頻率高於安慰劑組，且與劑量有關（參見不良反應）。在上市後經驗中，也收到開始水腫或水腫惡化的報告。水腫患者使用ACTOSMET應謹慎。Thiazolidinediones包含ACOTS，會造成體液滯留，而加重或導致鬱血性心衰竭。因此，ACTOSMET應小心使用在有心衰竭風險的病人。並觀察病人是否有心衰竭(包括過度急速的體重增加，呼吸困難及/或水腫)的症狀及徵象。

體重增加：pioglitazone單一療法和併用其他降血糖藥物都發現劑量相關的體重增加(表3)。體重增加的機轉不明，但可能與水分滯留加上脂肪堆積有關。

表**3.Pioglitazone**雙盲臨床試驗期間，與基準點相比的體重變化情況

		對照組	**pioglitazone 15mg**	**pioglitazone 30mg**	**pioglitazone 45mg**
		中位數 (25%-75%)	中位數 (25%-75%)	中位數 (25%-75%)	中位數 (25%-75%)
單一療法		-1.4 (-2.7/0.0) n=256	0.9 (-0.5/3.4) n=79	1.0 (-0.9/3.4) n=188	2.6 (0.2/5.4) n=79
合併療法	Sulfonylurea	-0.5 (-1.8/0.7) n=187	2.0 (0.2/3.2) n=183	3.1 (1.1/5.4) n=528	4.1 (1.8/7.3) n=333
	Metformin	-1.4 (-3.2/0.3) n=160	N/A0.9 (-0.3/3.2)	1.8 (-0.9/5.0) n=567	n=407
	胰島素	0.2 (-1.4/1.4) n=182	2.3 (0.5/4.3) n=190	3.3 (0.9/6.3) n=522	4.1 (1.4/6.8) n=338

註：試驗期間為16到26週

排卵：像其他thiazolidinediones一樣，pioglitazone治療可能導致某些停經前不排卵的婦女排卵。因此，建議停經前婦女在服用ACTOSMET時應採取適當的避孕措施。這種可能的作用尚未經臨床研究調查，故其發生率仍屬未知。

血液：在所有pioglitazone臨床試驗中，接受pioglitazone治療的患者，平均血紅素值降低2%-4%。這些變化主要發生在治療最初的**4-12**週內，隨後相對保持穩定。這些變化可能和血漿體積增加有關，很少與任何重要的血液臨床作用有關（參見不良反應，實驗室異常）。ACTOSMET可能造成血紅素和血溶比降低。

肝臟作用：全世界的核准前臨床試驗中，超過4,500位受試者接受pioglitazone治療。在美國臨床試驗中，超過4,700名第二型糖尿病患者服用pioglitazone。在臨床研究中，無證據顯示藥物誘發肝毒性或使得丙氨酸轉氨 **(ALT)**值升高。美國的核准前安慰劑對照臨床試驗期間，1,526名接受pioglitazone治療者中，有4位(0.26%)的ALT值≥正常值上限的3倍，793名安慰劑組患者中則有2位(0.25%)。接受pioglitazone治療者的ALT升高情況是可逆的，即使未確定是否與pioglitazone治療有關。

在pioglitazone上市後經驗中，已有肝炎和肝臟酵素升高至≥正常值上限3倍的報告。儘管因果關係尚未建立，但非常罕見地，這些報告與致命死或非致命的肝臟衰竭有關。

在尚未取得其他pioglitazone的大型、長期對照臨床試驗結果，以及其他上市後安全性資料之前，建議接受ACTOSMET治療的患者定期進行肝臟酵素檢測。

所有患者在接受**ACTOSMET**治療之前，應接受血清**ALT**濃度評估，接受治療之後也應按照醫療事業人員判斷，定期接受評估。若患者症狀顯示可能有肝功能障礙，例如噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、厭食或暗色尿液，也應進行肝功能檢查。患者是否應該繼續接受**ACTOSMET**治療，取決於實驗室評估後的臨床判斷。若發生黃膽，則應停止藥物治療。

若臨床證據顯示患者正罹患肝臟疾病或ALT濃度超過正常值上限的2.5倍，則不應開始接受ACTOSMET治療。患者在基準點或接受ACTOSMET治療期間，若肝臟酵素稍微升高（ALT濃度是正常值上限的2.5倍之內），應詳加評估以確定肝 上升原因。肝臟酵素稍微升高者，若要開始或繼續接受ACTOSMET治療，應小心進行並適當追蹤，包括更頻繁地監測其肝臟酵素值。若血清轉氨 濃度上升（ALT超過正常值上限的2.5倍），應更頻繁地進行肝功能檢查，直至濃度回復正常或回到治療之前的數值。若ALT濃度超過正常值上限的3倍，應儘快重複檢查。若ALT濃度持續超過正常值上限的3倍，或患者有黃疸，則應停止ACTOSMET治療。

黃斑部水腫：在上市後使用經驗中發現服用pioglitazone或thiazolidinedione的糖尿病患者可能出現黃斑部水腫。有些患者出現視力模糊或視力減退現象，但有些患者是在例行性眼科檢查被診斷出罹患此疾。有些患者在診斷出黃斑部水腫時，有周邊水腫情形。有些患者在停用thiazolidinedione後，黃斑部水腫即獲得改善。目前還不清楚Pioghtazone和黃斑部水腫之間是否有因果關係。依照美國糖尿病學會照護標準，糖尿病患者應定期讓眼科醫師檢查眼睛。

除此之外，糖尿病患若主訴出現任何視覺症狀，不論其使用何種藥物，也不論其他體檢結果如何，應立即轉診給眼科醫師（參見不良反應）。

骨折：在第二型糖尿病病人隨機試驗(PROactive)，(平均糖尿病9.5年)，發現服用pioglitazone.的女性發生骨折的發生率增加。在經過平均34.5個月的追蹤，服用pioglitazone.的女性發生骨折發生率為5.1%(44/870)而使用安慰劑的為2.5%(23/905)。在研究的第一年就發現此一差異且此差異在整個研究期間都存在。大部份在女性的骨折為非脊髓性骨折，包括下肢及遠端上肢。沒有到觀察服用pioglitazone治療的男性骨折機率上升1.7%(30/1735)與安慰劑2.1%(37/1728)。在照護病人時應考慮到骨折的危險，尤其是使用pioglitazone的女性病人且應注意應依照目前的照護標準給予協助維持骨質的健康。

膀胱腫瘤

在為期二年的致癌性研究中，於公鼠的膀胱發現腫瘤。在為期三年的兩個試驗中，比較**Pioglitazone** 和安慰劑或**glyburide**；報告顯示罹患膀胱癌的患者中，服用**Pioglitazone**成分藥品的患者有 16/3656 (0.44%)，未服用的患者有 5/3679 (0.14%)。若排除服用試驗藥物未滿一年即診斷為膀胱癌的患者，則服用含**Pioglitazone**成份藥品的膀胱癌患者有 6 例 (0.16%)，服用安慰劑的膀胱癌患者有 2 例 (0.05%)。

一項為期十年的進行中觀察世代研究，其五年期中報告發現，服用含**Pioglitazone**成份藥品與未服用**Pioglitazone**的受試者相比，罹患膀胱癌的風險為**HR**(風險比值/Hazard ratio)1.2%[95% CI(信賴區間/Confidence Interval)0.9-1.5]統計學上未達顯著差異。若與從未服用含**Pioglitazone**成分藥品的受試者相比，服用者持續治療時間超過十二個月，其風險為**HR 1.4** [95% CI 0.9 － 2.1])，統計學上為顯著差異。治療時間超過二十四個月其風險則達到統計學上之顯著差異，為**HR 1.4** [95% CI 1.03 － 2.0])。五年期中報告指出，服用含**Pioglitazone**成分藥品超過十二個月，會增加膀胱癌發展的機會（未服用含**Pioglitazone** 成分藥品約 7/10000，服用**Pioglitazone**約 10/10000）。綜合上述動物實驗資料予觀察性研究報告，顯示在人類長期(≧2年)使用含有**Pioglitazone**成份，可能會增加罹患膀胱癌之風險，雖然目前資料尚不足以證明此因果關係，但對於癌細胞活躍的膀胱癌患者不應使用含**Pioglitazone**成份藥品；針對有膀胱癌病史的患者，則應同時考慮**Pioglitazone**控製血糖之益處與癌症復發的未知風險，以權衡利弊。

一般性：***Metformin hydrochloride***

腎功能監測：醫師為病患處方Metformin時，需定期監測其腎功能。已知metformin大部分由腎臟排泄，其蓄積及乳酸中毒之危險，隨著腎功能受損程度而增加。因此，患者的血清肌酸酐濃度若超過其年齡正常值上限，則不應接受ACTOSMET治療。因為年齡增長與腎功能降低有關，故對於高齡患者，應小心逐步調整ACTOSMET之劑量，以確認適當血糖作用的最低劑量。老年患者，特別是80（含）歲以上者，應定期監測其腎功能，一般而言，不得將ACTOSMET劑量調高到metformin成分的最大劑量（參見警告，***Metformin hydrochloride***和劑量及用法）。

病患在開始接受ACTOSMET治療之前接受腎功能評估，治療後也應至少每年評估一次，確認其為正常。若預料患者可能發生腎功能障礙，則應更頻繁進行腎功能評估，一旦出現腎臟受損的證據，則應停止使用ACTOSMET。

併用可能影響腎功能或metformin清除的藥物：應謹慎使用可能影響腎功能或導致血液動力學明顯改變或可能干擾metformin清除的併用藥物，例如由腎小管分泌排除的陽離子藥物（參見注意事項，藥物交互作用，***Metformin hydrochloride***）。

血管內注射含碘顯影物質的放射性檢查（例如靜脈尿路X光攝影、靜脈膽管X光攝影、血管造影術，和血管內注射顯影物的電腦X光斷層攝影(CT)）：靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病患注射顯影劑應先停用Metformin，且需確認病患術後之腎後之腎功能恢復正常，才能再開始使用該藥品。。

缺氧狀態：以缺氧症為特徵的任何原因引起之心血管衰竭（休克），急性鬱血性心臟衰竭、急性心肌梗塞以及其他情況，都與乳酸中毒有關，也可能引起腎前氮血症(prerenal azotemia)。接受ACTOSMET治療的患者若發生這些事件，即應立即停藥。

手術程序：使用ACTOSMET時應暫時取消任何手術程序（與限制食物和水分攝取無關的小手術除外)，除非患者恢復口服攝取，且評估後發現腎功能已恢復正常，才能重新開使用藥。

酒精攝取：已知酒精會強化metformin對乳酸代謝的作用。所以，應警告患者在接受ACTOSMET治療時勿短期或長期飲酒過度。

肝功能受損：因為肝功能受損和一些乳酸中毒案例有關，所以臨床或實驗室證據顯示罹患肝臟疾病之患者，通常應避免使用ACTOSMET。

維他命B_{12}濃度：在29週的metformin對照性臨床試驗期間，約7%患者的血清維他命B_{12}濃度由正常值降低低於正常值，而無臨床症狀。降低的原因，可能是B_{12}-內生性因子複合物而造成B_{12}吸收受到干擾，但很少與貧血相關，且似乎於停用metformin或補充vitamin B_{12}後，即可迅速逆轉。建議服用ACTOSMET的患者應每年測量一次血液學參數值，適當探討並處理明顯異常之處（參見注意事項，一般性：***Metformin hydrochloride***和實驗室檢查）。某些人（維他命B_{12}或鈣攝取或吸收不足者）的維他命B_{12}濃度更容易低於正常值，對這些患者而言，每2至3年例行性測量血清B_{12}值也許會有幫助。

以前已控制第二型糖尿病患者的臨床狀態改變：以前以ACTOSMET控制良好的第二型糖尿病患者，若發生實驗室檢查數值異常或臨床疾病（特別是不明確的疾病，以及難以界定的疾病），應立即評估是否出現酮酸中毒或乳酸中毒的證據。評估應包括血清電解質和酮體、血糖，以及視病人病情而檢測血中pH值、乳酸鹽、丙酮酸鹽和metformin濃度。只要發生兩種酸中毒中的任何一種，則必須立即停用ACTOSMET，並開始進行其他適當的矯正處置（參見警告，***Metformin hydrochloride***）。

低血糖：一般情況下，患者單獨使用metformin，並不會發生低血糖，但若熱量攝取不足、劇烈運動而未補充熱量，或同時使用其它降血糖藥物（如sulfonylureas或胰島素），或同時喝酒，則可能造成低血糖。老年人、衰弱或營養不良患者，以及腎上腺或腦下垂體功能不足者，或酒精中毒者，特別容易發生低血糖。辨識出老年人和服用β-腎上腺素阻斷劑的患者發生低血糖可能很困難。

無法控制血糖：接受糖尿病治療而病情穩定的患者，若發生如發燒、創傷、感染或手術等壓力之下，可能暫時喪失對血糖的控制。此時，可能需要停用ACTOSMET而暫時投予胰島素。待急性發作解除後，再重新開始使用ACTOSMET。

實驗室檢查

應定期測量空腹血糖和HbA_1C，以監測血糖控制和對ACTOSMET的治療反應

建議所有患者在接受ACTOSMET治療之前，進行肝臟酵素檢測，治療開始後則按照醫療事業人員之臨床判斷而定期檢測（參見注意事項，一般性：***Metformin hydrochloride***和不良反應，血清轉氨 濃度）。

應於最初並定期監測血液學參數（如血紅素/血容比和紅血球指數）和腎功能（血清肌酸酐），至少每年一次。雖然在metformin治療時很少發生巨母紅血球性貧血(megaloblastic anemia)，但若懷疑罹患此疾，應先排除維他命B_{12}缺乏之症。

患者資訊

應指導患者有關遵循飲食指示，規律運動計畫，和定期監測血糖和HbA1C的重要性。承受發燒、創傷、感染或手術等壓力期間，可能必須改變藥物，應提醒患者立即尋求醫療建議。

乳酸中毒的風險、症狀，以及容易形成乳酸中毒情況，請參見警語，*Metformin hydrochloride*和注意事項，一般性：應向患者說明*Metformin hydrochloride*的部份。若發生無法解釋之換氣過度、肌肉痛、倦怠、不尋常的睏倦或其他非特定症狀，應建議患者立即停用ACTOSMET並立刻通知其醫療事業人員。在開始使用metformin時，經常發生腸胃症狀，在開始使用ACTOSMET時也可能發生；但患者若發生無法解釋的症狀，則應就醫。雖然治療穩定後若發生腸胃症狀可能與藥物無關，但應評估此類症狀是否肇因於乳酸中毒或其他嚴重疾病。

應建議患者在接受ACTOSMET治療時勿過度飲酒，無論偶而飲酒或長期飲酒。

患者在使用ACTOSMET期間若體重不尋常快速增加，或水腫，或發生呼吸急促或其他心臟衰竭症狀，應立即向其醫師報告其症狀。

應告訴患者，在開始接受治療之前，以及接受治療之後按照醫療事業人員臨床判斷而定期接受肝功能的血液檢測。對於無法解釋之噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、厭食或暗色尿液，應立即尋求醫療建議。

應告知患者，在接受ACTOSMET治療時，定期檢測腎功能和血液學參數的重要性。

以thiazolidinedione治療，其為ACTOSMET錠劑中之有效成分pioglitazone，可能導致一些停經前無排卵婦女排卵。因此，這些患者在服用ACTOSMET時，懷孕風險可能升高。因此，建議停經前婦女應採取適當避孕措施。這種可能的影響尚未經臨床試驗探討，故其發生頻率仍屬未知。

併用降血糖藥物可能導致低血糖。在開始進行ACTOSMET治療時，應向患者說明低血糖的風險、其症狀和治療，以及容易發生低血糖的狀況。

應告訴患者必須遵照處方及指示服用ACTOSMET，任何劑量改變都必須經由醫師指示。若不慎錯過一次用藥，除非醫師另有指示，否則到下一次用藥時間再服用即可。

藥物交互作用

Pioglitazone hydrochloride

活體內藥物-藥物交互研究已顯示，pioglitazone可能是CYP450同形異構物3A4受質的微弱誘發劑。

CYP2C8的酵素抑制劑（如gemfibrozil），可能明顯增加pioglitazone的AUC；而CYP2C8誘發劑（如rifampin），則可能明顯降低pioglitazone的AUC。所以，在pioglitazone治療期間，若開始或停止使用CYP2C8的抑制劑或誘發劑，則可能必須根據臨床反應而改變糖尿病療法（參見臨床藥理，藥物交互作用，*Pioglitazone hydrochloride*）。

Metformin hydrochloride

Glyburide：針對第二型糖尿病患者所進行的一項單一劑量交互作用試驗顯示，併用metformin及glyburide對metformin的藥物動力學及藥效，均不會造成影響。研究人員發現glyburide的AUC及Cmax均下降，但變異極大。由於本試驗的設計採單一劑量用藥，再加上glyburide血中濃度及藥效之間並無相關，因此，這項交互作用的臨床意義尚無法確定。

Furosemide：一項針對健康受試者所作的單一劑量，metformin-furosemide藥物交互作用研究證實，若共同投予二種化合物，則會影響其藥物動力學參數。Furosemide會使metformin血漿和血中Cmax增加22%，血中AUC增加15%，但不會明顯改變metformin的腎清除率。和metformin共同投予時，furosemide之Cmax和AUC值比其單獨投予時分別降低31%和12%，其末相半衰期降低32%，但furosemide腎清除率則無任何明顯變化。沒有任何關於長期共同投予metformin和furosemide之交互作用資訊。

Nifedipine：一項針對正常健康志願者所作的單一劑量、metformin-nifedipine藥物交互作用研究證實，共用投予nifedipine會使血漿metformin Cmax和AUC分別增加20%及9%，並增加尿中排泄量。Tmax和半衰期不受影響。Nifedipine似乎會強化metformin的吸收。Metformin對nifedipine的影響極小。

陽離子藥物：經由腎小管分泌排除的陽離子藥物（例如amiloride、digoxin、morphine、procainamide、quinidine、quinine、ranitidine、triamterene、trimethoprim和vancomycin），理論上可能經由競爭總腎小管運輸系統而與metformin產生交互作用。Metformin與口服cimetidine之間的這種交互作用，已在正常健康志願者服用單一和多劑metformin-cimetidine的藥物交互作用研究中出現，metformin的血漿和全血最高濃度升高60%，metformin之血漿和全血AUC則升高40%。在單一劑量研究中，排除半衰期未改變。Metformin對cimetidine之藥物動力學無影響。儘管這些交互作用仍屬理論（除cimetidine外），但仍建議對於正在服用經近端腎小管分泌系統排泄之陽離子藥物的患者，進行嚴密的監測，並審慎調整ACTOSMET及/或干擾藥物的劑量。

其他：某些藥物容易造成高血糖，並可能導致血糖失控。這些藥物包括thiazides和其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazines、甲狀腺藥物、雌激素、口服避孕藥、phenytoin、菸鹼酸、擬交感神經作用劑、鈣離子通道阻斷劑和 isoniazid。當以上藥物投予正接受ACTOSMET之患者時，應緊密觀察患者是否維持適當血糖控制。

健康志願者在單一劑量交互作用研究中，共同投予metformin和propranolol以及metformin和ibuprofen，其藥物動力學均不受影響。

Metformin之血漿蛋白結合微不足道，因此比較不會與高度蛋白結合藥物產生交互作用，例如salicylates、sulfonamides、chloramphenicol和probenecid。

致癌性、突變性、生殖力損害

ACTOSMET

尚未進行過ACTOSMET的動物試驗。以下資料係根據單獨使用pioglitazone或metformin的研究發現。

Pioglitazone hydrochloride

一項在大公鼠和大母鼠所執行之兩年致癌性試驗，使用最高63mg/kg口服劑量（根據每平方公尺的毫克數(mg/m^2)，約為人類口服最高建議劑量45mg的14倍）。除膀胱以外，未發現任何器官產生藥物誘發之誘發腫瘤。在使用4mg/kg/day和以上劑量的大公鼠，發現良性及/或惡性過渡性細胞腫瘤（根據mg/m^2，大約等於人類口服最高建議劑量）。一項兩年致癌性試驗以小公鼠和小母鼠執行，口服劑量高達100mg/kg/day（根據mg/m^2，約最大建議人類口服劑量之11倍），在任何器官均未發現藥物誘發之腫瘤。

尿液細胞學的前瞻性評估中，含括1,800餘名在臨床試驗中使用pioglitazone長達一年的患者，未發現新的膀胱腫瘤案例。在二項3年期試驗中，pioglitazone和安慰劑或glyburide比較，3,656名服用pioglitazone的患者中，有16人(0.44%)有膀胱腫瘤報導，而3,679名患未服用pioglitazone的患者中，亦有5名(0.14%)有此報導。將診斷出罹患膀胱癌時，使用pioglitazone少於一年的病患排除在外後發現，使用pioglitazone者有6個(0.16%)案例，使用安慰劑者則有**2**個案例(0.05%)。

在系列基因毒理研究中，pioglitazone HCl無致突變性，包括沙門氏菌逆突變分析（Ames細菌分析）、哺乳類細胞正向基因突變分析（CHO/HPRT和AS52/XPRT），利用中國倉鼠肺細胞(CHL)進行的肢體外細胞遺傳學分析、非排定DNA合成分析以及活體內微核分析。

大公鼠和大母鼠在交配和生產之前和當時，口服高達40mg/kg的pioglitazone HCl（根據mg/m^2，約為人類口服最大建議劑量的9倍），對生殖力無不良影響。

Metformin hydrochloride

長期致癌性試驗已在大鼠（用藥期為104週）和小鼠（用藥期為91週）執行，劑量分別高達900mg/kg/day和1500mg/kg/day。根據體表面積比較，這些劑量約為人類每天服用ACTOSMET劑量之2000mg metformin成份的4倍。在公小鼠或母小鼠，均未發現metformin致癌性之證據。同樣地，亦未發現metformin對公大鼠具有致腫瘤的潛力。然而，以900mg/kg/day治療的母大鼠，產生良性間質性子宮息肉的發生率增加。

在以下體外測試中，無證據顯示metformin可能具有致癌性：沙門氏菌逆突變測試(Ames test) (S. typhimurium)、基因突變測試（小鼠淋巴瘤細胞）或染色體異常測試（人類淋巴細胞）。小鼠活體微核測試結果亦為陰性。

投予大鼠metformin 600mg/kg/day劑量時，根據體表面積比較，這大概人類每天服用ACTOSMET之metformin成分最高建議劑量的3倍，大公鼠或大母鼠之生殖力未受影響。

動物毒理學

Pioglitazone hydrochloride

已發現口服ACTOSMET之pioglitazone HCl成分的小鼠(100mg/kg)、大鼠（4mg/kg和以上）及狗(3mg/kg)（根據mg/m$_2$，小鼠、大鼠和狗所用劑量分別約為最大建議人類每日口服劑量之11、1和2倍），發生心臟肥大。在一項為期一年的大鼠研究中，口服劑量160mg/kg/day（根據mg/m^2，約為最大建議人類口服劑量之35倍），造成因明顯心臟功能不全而導致藥物相關性早亡。在一項為期13週的試驗中，發現口服8.9mg/kg（含）以上劑量（根據mg/m^2，約為最大建議人類口服劑量之4倍）的猴子發生心臟肥大，但在一項52週的試驗中，口服劑量高達32mg/kg（根據mg/m^2，約為最大建議人類口服劑量之13倍），則並未發現心臟肥大。

懷孕：懷孕分級**C**級

ACTOSMET

因目前資訊強烈顯示，懷孕期間血糖濃度異常，與先天性異常發生率較高相關，同時胎兒罹病率和死亡率也上升，所以多數專家建議在懷孕期間使用胰島素以使血糖濃度儘可能接近正常。除非明對胎兒之潛在利益大於潛在風險，否則懷孕期間不應使用ACTOSMET。尚無適當和控制良好之試驗，探討懷孕婦女使用ACTOSMET或其個別成分的問題。尚無以ACTOSMET合併產品所執行的動物試驗。以下資料係根據單獨使用pioglitazone或metformin所進行之研究發現。

Pioglitazone hydrochloride

在器官生成期間，給大鼠pioglitazone口服劑量達80mg/kg或給兔子達160mg/kg（根據mg/m^2，約分別為最大建議人類口服劑量之17和40倍），無導致畸胎情形。觀察到大鼠口服劑量40mg/kg/day（含）以上（根據mg/m^2，約為最大建議人類口服劑量之10倍）會延遲生產和具有胚胎毒性（由著床後喪失增加，發育遲緩和胎兒體重降低為證）。未發現大鼠後代產生功能或行為毒性。兔子之胚胎毒性，出現在口服劑量160mg/kg（根據mg/m^2，約為最大建議人類口服劑量之40倍）。發現在懷孕後期和哺乳期間口服劑量10mg/kg和以上（根據mg/m^2，約為最大建議人類口服劑量之2倍），則大鼠後代因體重減輕而導致產後發育延遲。

Metformin hydrochloride

Metformin達600mg/kg/day劑量對大鼠和兔子無致畸胎情形。根據大鼠和兔子體表面積的比較，這代表約為人類每日2000mg劑量的2和6倍。測定胎兒濃度後，證實部分胎盤是metformin的屏障。

哺乳婦女

尚無以ACTOSMET合併成分執行的研究。在以個別成分執行之試驗中，pioglitazone和metformin會分泌於哺乳中大鼠之乳汁中。Pioglitazone和/或metformin是否會分泌於人類乳汁中，則仍未知。因許多藥物會分泌於人類乳汁中，所以ACTOSMET不應投予哺乳婦女。若停用ACTOSMET,且若單獨以飲食無法適當控制血糖，則應考慮以胰島素治療。

兒童使用

尚未確立兒童患者使用ACTOSMET的安全性和有效性。由於缺乏長期安全性數據，不建議兒科糖尿病患者接受ACTOSMET治療。該藥物之成份pioglitazone，可能導致骨折及其他不良作用，目前醫界尚未評估ACTOSMET成份對於患者族群的風險（見警告及注意事項）。

老年人使用

Pioglitazone hydrochloride

在pioglitazone的安慰劑對照性臨床試驗中，約有500名65歲以上病患。這些患者使用pioglitazone的有效性和安全性與年輕患者無顯著差異。

Metformin hydrochloride

儘管其他臨床經驗的報告未證實老年和年輕患者的反應差異，但metformin之對照性臨床試驗並未納入足夠數目的老年患者，以判斷老年人的反應是否與年輕患者不同。已知metformin主要經由腎臟排泄，且腎功能受損患者對藥物產生嚴重不良反應的風險較高，故ACTOSMET應僅用於腎功能正常的患者（參見禁忌、警告，***Metformin hydrochloride***和臨床藥理，特殊群體）。因老年的腎功能可能較差，故隨著年齡增加，使用ACTOSMET應謹慎。應注意劑量選擇，並應仔細、定期地監測腎功能。一般而言，不應為老年患者調高至ACTOSMET最大劑量（參見警告，***Metformin hydrochloride***和用法用量）。

不良反應

超過**8500**個第二型糖尿病病人在隨機、雙盲、控制的情形下使用**pioglitazone**治療的臨床試驗。裡面包涵了**2605**名在**PROactive**實驗中，使用**pioglitazone**的第二型糖尿病的高危險群。超過**6000**名病人已經接受過**6**個月或更久的治療，且超過**4500**名病人已治療一年或更久。超過**3000**名病人已經接受**pioglitazone**治療至少兩年了。

在對照性16週臨床試驗中，安慰劑加metformin和pioglitazone 30mg加metformin，最常見的不良事件（至少5%患者）分別是上呼吸道感染(15.6%和15.5%)、腹瀉(6.3%和4.8%)、合併水腫/周邊水腫(2.5%和6.0%)和頭痛(1.9%和6.0%)。

比較pioglitazone30mg加metformin和pioglitazone45mg加metformin的24週研究顯示，將任何合併治療組中至少5%患者發生的不良事件發生率和類型列於表4;兩治療組因不良事件而導致中止參與研究試驗的比例分別是7.8%和7.7%。

表**4.** 在**24**週試驗期間，任何治療組≥**5%**患者發生的不良事件

不良事件名稱	**Pioglitazone 30mg +metformin N=411 n (%)**	**Pioglitazone 45mg +metformin N=416 n (%)**
上呼吸道感染	51 (12.4)	56 (13.5)
腹瀉	24 (5.8)	20 (4.8)
噁心	24 (5.8)	15 (3.6)
頭痛	19 (4.6)	22 (5.3)
泌尿道感染	24 (5.8)	22 (5.3)
鼻竇炎	**18 (4.4)**	**21 (5.0)**
暈眩	22 (5.4)	20 (4.8)
下肢水腫	12 (2.9)	47 (11.3)
體重增加	12 (2.9)	28 (6.7)

接受pioglitazone和metformin併用治療，和pioglitazone單一治療組，所發生的臨床不良事件大多類似。在對照性臨床試驗中，安慰劑和pioglitazone單一治療組中至少5%患者發生的其他不良事件，分別為肌肉痛（2.7%和5.4%）、牙齒疾病（2.3%和5.3%）、糖尿病惡化（8.1%和5.1%）和咽炎（0.8%和5.1%）。

在美國的雙盲研究中，接受pioglitazone加metformin治療之患者報告發生貧血的比例≤2%（參見注意事項，一般事項：***Pioglitazone hydrochloride***）。

在單一療法研究中，接受pioglitazone治療的患者報告發生水腫的比例約4.8%（劑量從7.5mg到45mg），安慰劑對照組則為1.2%。大多數事件的強度為輕微到中度（參見注意事項，一般事項：***Pioglitazone hydrochloride***）

前瞻性***Pioglitazone***在大血管事件的臨床試驗***(PROactive)***

在PROactive研究中，有5238位之前有大血管病史的第二型糖尿病人，在原本的藥物治療之上，服用逐漸加大劑量、達最大劑量45mg的Acots(n=2605)或安慰劑(n=2633)。大多數的個案(95%)都正服用新血管疾病的藥物(ß-阻斷劑、ACE抑制劑、血管加壓素受體拮抗劑、鈣離子阻斷劑、硝酸鹽、利尿劑、阿斯匹林、statins、fibrates(降血脂藥物)。病人的平均年齡為61.8歲，平均糖尿病齡為9.5年，平均HbA_1C為8.1%。平均追蹤期間為34.5個月。這個試驗主要的目的是研究ACTOS用於死亡率及高危險性大血管疾病的第二型糖尿病人，在死亡率以及大血管疾病罹病率的情形。這主要的變相是指到心血管綜合指標中任何一項第一次發生的時間。(見下表8)。雖然ACTOS及安慰劑在這些綜合指標的三年首次發生率上並無沒有特別的統計差異，但是**Acots** 組的的死亡率或大血管事件並無增加。

發生第一次及發生總和在每一種心血管併發症要素指標的數量

	安慰劑 N=2633		ACTOS N=2605	
心血管事件	第一次發生	發生總和	第一次發生	發生總和
任何發生事件	572	900	514	803
不論死因的死亡				
全部-導致死亡	122	186	110	177
非致命性心肌梗塞	118	157	105	131
中風	96	119	76	92
急性冠狀動脈症候群	63	78	42	65
心導管治療	101	240	101	195
腿部截肢	15	28	928	
腿部血管繞道術	57	92	71	115

上市後也接獲報告，顯示使用者出現糖尿病性黃斑部水腫新生或惡化，伴隨視力減退（參見注意事項，一般事項：***Pioglitazone hydrochloride***）。

實驗室異常

血液學：Pioglitazone可能造成血紅素和血溶比降低，這種降低情況似乎與pioglitazone的劑量有關。在所有臨床試驗中，接受pioglitazone治療的患者，其平均血紅素值降低2%-4%。這些變化通常發生在治療後4-12週內，此後則維持相當穩定。這些變化可能與pioglitazone治療相關的血漿體積增加有關，與任何明顯的血液學臨床作用罕有關聯（參見注意事項，一般事項：***Pioglitazone hydrochloride***）。

在29週的metformin對照性臨床試驗期間，約7%患者的血清維他命B_{12}濃度，由過去正常值降至低於正常值，無臨床表徵。可能是B_{12}-內生性因子複合物使得造成B_{12}吸收受到干擾，因而造成維他命B_{12}濃度降低，但與貧血相關則非常罕見，且於停用metformin或補充維他命B_{12}後即可迅速逆轉（參見注意事項，一般事項：***Metformin hydrochloride***）。

血清轉氨 濃度：在美國所有臨床試驗期間，接受pioglitazone治療的4,780名患者中，有14位(0.30%)在治療期間的ALT超過正常值上限的3倍（含）。所有患者的ALT追蹤值均有可逆性上升情況。接受pioglitazone治療的患者中，最後一次回診的膽紅素、天門冬氨酸轉氨 (AST)、ALT、鹼性磷酸 以及γ-麩胺醯轉移 (GGT)平均值，均比基準點降低。接受pioglitazone治療患者，因肝功能檢查異常而退出美國臨床試驗的比例低於0.9%。

在核准前的臨床試驗中，無特異體質藥物反應導致肝衰竭之案例（參見注意事項，一般事項：***Pioglitazone hydrochloride***）。

肌酸磷激 (CPK)濃度：在必須進行實驗室檢測的pioglitazone臨床試驗期間，發現CPK偶爾會暫時升高。有9位患者超過正常值上限的10倍（2150-11400IU/L值）。其中6位患者繼續使用pioglitazone，2位患者在CPK值升高時已完成研究藥物的使用，另外1位患者則因CPK升高而停止使用研究藥物。這些升高現象後來解除，且無明顯臨床後遺症。不清楚這些事件與pioglitazone治療的關係。

藥物過量

Pioglitazone hydrochloride

在對照性臨床試驗期間，出現一例pioglitazone過量的個案報告。一位男性患者每日服用120mg，持續4天，然後每日服用180mg，持續7天。這段期間患者否認出現任何臨床症狀。

若發生藥物過量事件，應根據患者之臨床表徵及症狀而展開適當的支持性治療。

Metformin hydrochloride

曾發生過Metformin hydrochloride用藥過量事件，包括攝入量超過50公克。約10%案例發生低血糖，但尚未確立其與metformin hydrochloride之間的因果關係。metformin過量案例中約有32%發生乳酸中毒（參見警告，***Metformin hydrochloride***）。metformin是可透析的，在血液動力學良好的情況下，清除率高達170mL/min。因此，血液透析有助於排除metformin疑似過量患者體內所蓄積的metformin。

供應方式

ACTOSMET為pioglitazone hydrochloride 15mg（鹽基）/metformin hydrochloride 850mg錠劑：
15mg/850mg錠劑：為白色到灰白色橢圓凸形膜衣錠，一面有「4833M」，另一面有「15/850」字樣
貯存 貯存於25°C以下保持容器密封，防水防潮。

藥商：台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市南京東路3段217號7樓
製造廠:
For bulk at
Plant: Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka plant).
Address: 17-85 Jusohonmachi, 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, JapanFor blistering atPlant: Takeda Ireland Limited
Address: Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Ireland
For Secondary Packaging at
Plant: 聯亞生技開發股份有限公司新竹廠
Address: 新竹縣湖口鄉湖南村光復路一號

9131221.01