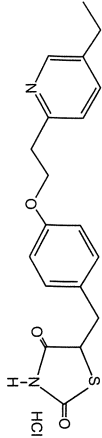


安索糖錠 30毫克
Anxoto[®] Tablets 30mg

Anxoto[®]是一種口服抗糖尿病藥物，其主要的作用是降低胰島素阻抗，用於治療第2型糖尿病(即非胰島素依賴型糖尿病MIDDM或成年型糖尿病)。藥理研究發現，它可以改善肌肉及脂肪組織對胰島素的敏感度，且抑制肝臟的糖質新生(gluconeogenesis)。本藥改善血糖的控制，同時降低血中胰島素的濃度。

物理化學性質《依文獻記載》

Pioglitazone ((±)-5-[[4-12-(5-ethyl-1,2-pyridinyl) ethoxy] phenyl] methyl]-2,4-)} thiazolidinedione monohydrochloride 不同於磺基尿素類藥物(sulfonylureas)，雙胍類藥物(metformin)或 α-葡萄糖 抑制劑(α-glucosidase inhibitors)，其與上述藥物的化學分類及藥理作用不同。本藥由化學合成，分子內含有一個不對稱的碳，以消旋化合物(racemic mixture)型式使用，在體內(+)-旋、(-)-旋2個鏡像化合物(enantiomer)會相互轉換，但在藥理作用上並無不同。其結構式如下所示：



Pioglitazone Hydrochloride是無臭的白色結晶狀粉末，分子式為C₂₆H₂₀N₂O₃•HCl，分子量為392.90，可溶於N,N-dimethyl-formamide，微溶於無水乙醇，極溶於丙酮及acetonitrile，幾不溶於水，且不溶於乙醇。

組成・性狀

Anxoto[®] Tablets每錠含：Pioglitazone 30mg

臨床藥理學

作用機轉《依文獻記載》

本藥是thiazolidinedione類的抗糖尿病藥物，必須有胰島素存在才有作用。可降低周邊組織與肝臟胰島素阻抗而增加依賴胰島素的葡萄糖利用，且降低肝臟的葡萄糖的產量。不同於磺基尿素類藥物，Pioglitazone並不會促進胰島素的分泌，它是peroxisome proliferator activated receptor-γannanPPAR γ的強力高選擇性作用劑。PPAR受器存於數種對胰島素作用很重要的組織內，例如脂肪組織、骨骼肌及肝臟。活化PPAR γ細胞核受器可以調節數種受胰島素作用影響而控制葡萄糖及脂質代謝的基因的轉錄。在糖尿病動物模式，Pioglitazone能降低類似第2型糖尿病之高血糖，高胰島素血症及高三酸甘油脂血症等胰島素阻抗狀態。在很多胰島素阻抗的動物模式中，皆可發現因Pioglitazone所產生的代謝改變而導致依賴胰島素作用之組織反應性提高。

由於Pioglitazone是藉由降低胰島素阻抗來加強血中胰島素作用，它在缺乏內生性胰島素的動物模式中，並不會降低血糖。

藥物動力學及藥物代謝《依文獻記載》

服用每日一次的劑量後，總Pioglitazone(Pioglitazone+活性代謝物)的濃度可維持24小時，7日內血中Pioglitazone及總Pioglitazone的量可達到穩定態。穩定態下，Pioglitazone的2種藥理活性代謝物，代謝物III(M-III)及IV(M-IV)，血中的濃度相當於或甚至高於Pioglitazone本身的濃度。在健康自願者及罹患第2型糖尿病患者的身上，Pioglitazone約佔總Pioglitazone血中尖峰濃度的30%~50%及曲線下面積(AUC)的20%~25%。每日使用15mg及30mg的劑量，Pioglitazone及總Pioglitazone之血清最大濃度(Cmax)，AUC及血清最低濃度(Cmin)是成比例增加的。而在每日60mg的劑量下，這些數值稍低於成比例的增加。

(1) 吸收：

在空腹狀態下口服之後，在30分鐘內可於血中第一次測到Pioglitazone，尖峰濃度的出現不超過2個小時。食物會稍延遲血中尖峰濃度出現的時間至3~4小時，但並不會改變吸收的程度。

(2) 分佈：

置次投與Pioglitazone，其平均分佈體積(Vd/F)為63±0.41(mean±SD)L/Kg。在人的血清中，Pioglitazone廣泛地和白質結合(主要是血清白蛋白結合>99%)，雖然Pioglitazone也和其他的血清蛋白質結合，但親合力較低。代謝物M-III及M-IV也廣泛地和血清白蛋白結合(>98%)。

(3) 代謝：

Pioglitazone主要是經過過氧化及氧化來代謝，其代謝產物有部分會轉換成尿苷酸(glucuronide)或硫酸鹽結合物。在第2型糖尿病的動物模式中M-II及M-IV(Pioglitazone的氫基衍生物)及M-III(Pioglitazone的酮基衍生物)，為藥理活性代謝物。多次劑量後，人體血清除了Pioglitazone外，主要與藥物相關的代謝物為M-III及M-IV。穩定狀態時，不論是健康自願者或第2型尿病患者，Pioglitazone約佔所有血清尖峰濃度的30%~50%及AUC的20%~25%。

把Pioglitazone和萃取出的人體P450或肝臟中的微粒體培養在一起，則形成M-IV及微量的M-II。與肝臟代謝Pioglitazone有關的Cytochrome P450異構物主要為CYP2C8和CYP3A4，其他多種異構物，包括肝外CYP1A1也有貢獻。於體外試驗，Ketocoazole濃度與Pioglitazone相等時可以抑制85% Pioglitazone在肝臟的代謝。把Pioglitazone和人體P450肝臟微粒體一起培養，Pioglitazone並不抑制P450的活性。目前為止，尚未進行Pioglitazone誘發CYP3A4之人類活體試驗。

(4) 排泄：

口服之後，約有15%~30%的Pioglitazone量由尿液排出。Pioglitazone由腎臟排出的量幾可忽略，其主要排出物為本藥代謝物或其結合物。據推測，大部分的口服劑量，以原型或代謝物型式經由膽汁，糞便排除。

Pioglitazone及總Pioglitazone的血中平均半衰期分別為3~7小時及16~24小時。

Pioglitazone的藥清率(CL/F)為5~7L/hr。

特殊群體《依文獻記載》

(1) 對腎功能不全的患者：

中度腎臟損害(肌酐清除率30~60ml/min)至嚴重腎臟損害(肌酐清除率<

	安慰劑	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
所有受試者				
HbA1c (%)	N=79	N=79	N=85	N=76
基準點(平均)	10.4	10.2	10.2	10.3
對基準點的改變 (調整後的平均)	0.7	-0.3	-0.3	-0.9
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)		-1.0*	-1.0*	-1.6*
空腹血糖(mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點(平均)	268	267	269	276
對基準點的改變 (調整後的平均)	9	-30	-32	-56
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)		-39*	-41*	-65*

*Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction
*p≤0.050 vs 安慰劑

受試者包含從未使用過抗糖尿病藥物的患者(31%)及參與試驗前已服用過抗糖尿病藥物的患者(69%)，這方面的數據列於表3中。所有的患者在進入雙盲試驗治療前先進入8週的篩選期，對於從未服用抗糖尿病藥物的患者，在篩選期造成HbA1c及空腹血糖值的改變不大。然而，對於已服用抗糖尿病藥物的患者，在篩選期停止服用原有之抗糖尿病藥物，會導致血糖控制惡化及HbA1c和空腹血糖值升高，雖然大部分已服藥的患者在接受Pioglitazone治療後，其HbA1c和空腹血糖值皆從基準點下降，但許多患者在試驗結束時並不會回復到篩選時的數值。本實驗的設計並不評估由服用另一種抗糖尿病藥物直接轉服Pioglitazone的受試者。

在24週的試驗中，將260位第2型糖尿病患者隨機分配到2組強制劑量調整的Pioglitazone組或安慰劑組，其他的抗糖尿病藥物治療都必須於雙盲試驗期的6週前停藥。其中一組Pioglitazone組服用的起始劑量為7.5mg每日一次，4週後，劑量增加為15mg每日一次；再過4週後，劑量增至30mg每日一次，維持此劑量至試驗結束(16週)。第二組Pioglitazone治療組，服用每日一次的起始劑量為15mg，以前述方式將Pioglitazone劑量增加為30mg及45mg。上述Pioglitazone治療方式，實驗結束時與安慰劑組比較，顯著改善HbA1C及空腹血糖值，且具統計上的意義。(見表4)

表3、在26週的不同劑量、安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
從未使用過抗糖尿病藥物的受試者				
HbA1c (%)	N=25	N=26	N=26	N=21
篩選期數值(平均)	9.3	10.0	9.5	9.8
基準點(平均)	9.0	9.9	9.3	10.0
對基準點的改變 (調整後的平均)	0.6	-0.8	-0.6	-1.9
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)		-1.4	-1.3	-2.6
空腹血糖(mg/dL)	N=25	N=26	N=26	N=21
篩選期數值(平均)	223	245	239	239
基準點(平均)	229	251	225	235
對基準點的改變 (調整後的平均)	16	-37	-41	-64
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)		-52	-56	-80

已服用過其他抗糖尿病藥物的受試者				
HbA1c (%)	N=54	N=53	N=59	N=55
篩選期數值(平均)	9.3	9.0	9.1	9.0
基準點(平均)	10.9	10.4	10.4	10.6
對基準點的改變 (調整後的平均)	0.8	-0.1	-0.0	-0.6
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)		-1.0	-0.9	-1.4
空腹血糖(mg/dL)	N=54	N=53	N=58	N=56
篩選期數值(平均)	222	209	230	215
基準點(平均)	285	275	286	292
對基準點的改變 (調整後的平均)	4	-32	-27	-55
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)		-36	-31	-59

*Adjusted for baseline, and pooled center

表4、在24週的強制劑量調整、安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑	Pioglitazone 30mg*	Pioglitazone 45mg*
--	-----	-----------------------	-----------------------

30mL/min)的患者，和正常人比較其Pioglitazone、M-11及M-1V之血中半衰期並無改變。所以對於腎功能異常的患者不建議調整劑量。(請參照「用法、用量」)。

(2) 對肝功能不全的患者：

和正常人比較，肝功能損害(Child-Pugh Grade B/C)的患者，其Pioglitazone和總Pioglitazone平均尖端濃度的減少45%，但AUC並無改變。

Pioglitazone療法並不得使用臨床明顯的活動性肝病患者或血清中Transaminase (ALT)值超過2.5倍正常值上限的患者(請參照「使用上的注意事項(7)肝功能」)

(3) 對高齡患者：

對健康高齡者，Pioglitazone和總Pioglitazone於血中尖端濃度和年輕者並無顯著不同，但AUC稍高及其半衰期也稍延長。但這些改變並不認為具有臨床相關性。

(4) 對小兒患者：

無小兒藥物動力學資料。

(5) 性別：

女性平均C_{max}和AUC增加20%-60%。無論單獨使用或併用sulfonylurea、metformin或insulin，本藥皆能改善男性及女性的血糖控制。對照臨床試驗發現，糖化血色素(HbA_{1c})下降的程度通常女性高於男性(HbA_{1c}平均相差0.5%)。由於每位患者都必須個別治療才能達到血糖控制，故不須針對性別做劑量調整。

(6) 族群：

尚無不同族群間的藥物動力學資料。

藥效動力學與臨床效用《依文獻記載》

臨床研究顯示本藥能改善胰島素阻抗患者的胰島素敏感度。它會加強細胞對胰島素的反應，增加依賴胰島素的葡萄糖利用，改善肝臟對胰島素的敏感度及改善失調的葡萄糖恒定(homeostasis)。第2型糖尿病患者，因本藥降低胰島素阻抗，而使血糖降低、血中胰島素濃度減少及HbA_{1c}降低。根據一個開放性的延伸擴大試驗結果顯示，本藥降低血中前葡萄糖效應可持續至少一年。在對照臨床試驗中，它和sulfonylurea、metformin或insulin用對血糖的控制具有相加效果。

本藥的臨床試驗亦包含血脂質異常的患者，整體看來，患者使用本藥可降低三酸甘油酯，提高HDL膽固醇，但對LDL及總膽固醇並無改變。

在26週，不同劑量、安慰劑對照試驗，15mg、30mg及45mg Pioglitazone組平均三酸甘油酯皆降低，而安慰劑組則增加。Pioglitazone組患者平均HDL膽固醇的濃顯著增加。與安慰劑組比較，Pioglitazone組患者的LDL及總膽固醇則沒有顯著差異(表1)。

表1、在26週、不同劑量、安慰劑對照試驗中的血脂變化

	安慰劑	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
三酸甘油酯(mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點(平均)	262.8	283.8	261.1	259.7
對基準點改變的百分比(平均)	4.8%	-9.0%	-9.6%	-9.3%
HDL膽固醇(mg/dL)	N=79	N=79	N=83	N=77
基準點(平均)	41.7	40.4	40.8	40.7
對基準點改變的百分比(平均)	8.1%	14.1%	12.2%	19.1%
LDL膽固醇(mg/dL)	N=65	N=63	N=74	N=62
基準點(平均)	138.8	131.9	135.6	126.8
對基準點改變的百分比(平均)	4.8%	7.2%	5.2%	6.0%
總膽固醇(mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點(平均)	224.6	220.0	222.7	213.7
對基準點改變的百分比(平均)	4.4%	4.6%	3.3%	6.3%

在另外2個單獨治療之試驗(16週及24週)或合併sulfonylurea(16週)以及合併metformin(16週)治療的試驗，皆顯示與上表一致的結果。對於服用Pioglitazone的患者，經過安慰劑對照校正後，相較於基準點(baseline)，三酸甘油酯降低了5%-26%而HDL膽固醇增加了6%-13%。

併用胰島素治療試驗(16週)，經安慰劑對照組校正後的Pioglitazone組顯示亦可降低三酸甘油酯。於Pioglitazone 15mg組，LDL膽固醇降低了7%，HDL及總膽固醇的改變和上述試驗相似。

臨床試驗《依文獻記載》

1. 單獨療法

在美國有3個隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗，為期16-26週，目的為評估Pioglitazone為單獨療法對第2型糖尿病患者的療效，共計治療865位患者，Pioglitazone的最高劑量至45mg或安慰劑每日一次。

在26週的不同劑量試驗中，408位第2型糖尿病患者隨機分配到每日服用一次7.5mg、15mg、30mg或45mg Pioglitazone或安慰劑。任何先前服用的抗糖尿病藥物皆須於進入雙盲試驗期的6週前停藥。服用15mg、30mg及45mg Pioglitazone組顯示相較於安慰劑組，均顯著改善HbA_{1c}及空腹血糖(FBG)。(見圖1，表2)

圖1顯示在26週的試驗中，所有受試者其空腹血糖和HbA_{1c}在不同時間的變化。

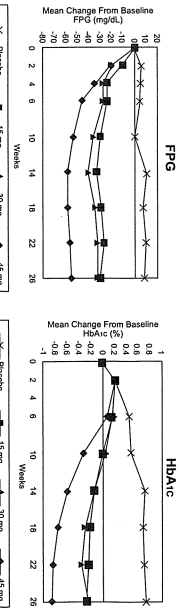


圖1、在26週的不同劑量、安慰劑對照試驗中平均空腹血糖和HbA_{1c}的變化

表2顯示所有受試者的HbA_{1c}和空腹血糖值。

表2、在26週不同劑量、安慰劑對照試驗中的血糖指標

所有受試者		每日一次	每日一次
HbA _{1c} (%)	N=83	N=85	N=85
基準點(平均)	10.8	10.3	10.8
對基準點的改變 (調整後的平均)	0.9	-0.6	-0.6
與安慰劑組的差異(調整後的平均)		-1.5*	-1.5*
空腹血糖(mg/dL)	N=78	N=82	N=85
基準點(平均)	279	268	281
對基準點的改變 (調整後的平均)	18	-44	-50
與安慰劑組的差異(調整後的平均)		-62*	-68*

*強制劑量調整的最終劑量

⁺Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction.

*p<0.050 vs.安慰劑

對於從未使用過抗糖尿病藥物的患者(24%)，於篩選期平均HbA_{1c}值為10.1%，平均空腹血糖值為238mg/dL。基準點的HbA_{1c}值平均為10.2%，空腹血糖值平均為243mg/dL。相較於安慰劑組，採用Pioglitazone劑量漸增的方式至最終劑量為30mg及45mg者，平均HbA_{1c}值各降低2.3%及2.6%，而平均空腹血糖值各降低63mg/dL及95mg/dL。對於已服用抗糖尿病藥物的患者(76%)，其治療藥物皆於篩選期停藥，停藥時平均HbA_{1c}值為9.4%，平均空腹血糖值為216mg/dL。基準點平均HbA_{1c}值為10.7%，平均空腹血糖值為290 mg/dL。相較於安慰劑組，採用Pioglitazone劑量漸增的方式至最終劑量為30mg及45mg者，其平均HbA_{1c}值各降低1.3%及1.4%，而空腹血糖值平均則各降低55 mg/dL及60mg/dL。對很多曾服藥的患者來說，於試驗結束時，其HbA_{1c}值和空腹血糖值並不會回復至篩選期的數值。

在16週的試驗，197位第2型糖尿病患者被隨機分配至30mg Pioglitazone組或安慰劑組每日服藥一次。任何其他抗糖尿病治療藥物都必須於雙盲試驗期的6週前停藥。服用30mg Pioglitazone相較於安慰劑組，顯著改善HbA_{1c}和空腹血糖值，且據統計上意義。(表5)

表5、在16週的安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑	Pioglitazone 30mg 每日一次
所有受試者		
HbA _{1c} (%)	N=93	N=100
基準點(平均)	10.3	10.5
對基準點的改變 (調整後的平均 ⁺⁺)	0.8	-0.6
與安慰劑組的差異(調整後的平均 ⁺⁺)		-1.4*
空腹血糖(mg/dL)	N=91	N=99
基準點(平均)	270	273
對基準點的改變 (調整後的平均 ⁺⁺)	8	-50
與安慰劑組的差異(調整後的平均 ⁺⁺)		-58*

⁺⁺ Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction.

*p<0.050 vs.安慰劑

對於從未使用過抗糖尿病藥物的患者(40%)，於篩選期平均HbA_{1c}值為10.3%，平均空腹血糖值為240mg/dL。基準點的HbA_{1c}值平均為10.4%，平均空腹血糖值為254 mg/dL。相較於安慰劑組，服用Pioglitazone 30mg組其HbA_{1c}平均降低1.0%，空腹血糖值降低62 mg/dL。對於已使用過他種抗糖尿病藥物的患者(60%)，其治療藥物皆於篩選期停藥。停藥時平均HbA_{1c}值為9.4%，平均空腹血糖值為216mg/dL。基準點的平均HbA_{1c}值為10.6%，平均空腹血糖值為287mg/dL。相較於安慰劑組，服用Pioglitazone 30mg組其HbA_{1c}值平均降低1.3%，空腹血糖值降低46mg/dL。對很多曾服藥的患者來說，於試驗結束時，其HbA_{1c}值和空腹血糖值並不會回復至篩選期的數值。

2. 合併療法

在16週、隨機、雙盲、安慰劑對照的三個臨床試驗中，對目前以metformin、sulfonylurea或insulin治療仍未能適當控制血糖的第2型糖尿病患者(HbA_{1c}≥8%)，評估Pioglitazone對其血糖控制的效果。患者先前治療糖尿病的方法可為單獨療法或合併療法。

第一個合併療法試驗，560位單獨服用sulfonylurea或合併其他抗糖尿病藥物治療的第2型糖尿病患者，隨機分配到每日一次的Pioglitazone15mg、30mg組或安慰劑組，加上原使用之sulfonylurea療法並停用其他種類之抗糖尿病藥物。相較於安慰劑組，Pioglitazone併用sulfonylurea療法使Pioglitazone 15mg組及Pioglitazone 30mg組的平均HbA_{1c}顯著降低0.9%及1.3%。相較於安慰劑組，Pioglitazone 15mg組及Pioglitazone 30mg組空腹血糖值平均分別降低39mg/dL及58mg/dL。無論患者服用的是低、中或高劑量的sulfonylurea(<50%，50%或>50%的每日最大建議劑量)，Pioglitazone和sulfonylurea併用的療效非常顯著。

第二個合併療法試驗，328位單獨服用metformin或合併其他抗糖尿病藥物治療的第2型糖尿病患者，隨機分配到每日一次的Pioglitazone 30mg組或安慰劑組，加上原使用的metformin並停用其他種類的抗糖尿病藥物。相較於安慰劑組，加上Pioglitazone的metformin療法使平均HbA_{1c}顯著降低0.8%，平均空腹血糖值降低38mg/dL。無論患者服用的是較低劑量或較高劑量的metformin(每日<2000mg或≥2000mg)，Pioglitazone和metformin併用的療法非常顯著。

第三個合併療法試驗，566位單獨接受平均每天60.5單位(中位數)胰島素或合併其他抗糖尿病藥物治療的第2型糖尿病患者，被隨機分配到每日一次的Pioglitazone15mg、30mg組或安慰劑組，加上原使用的胰島素療法並停用其他種類的抗糖尿病藥物。相較於安慰劑組，加上Pioglitazone的胰島素合併治療顯著降低平均HbA_{1c}(Pioglitazone 15mg組0.7%，Pioglitazone 30mg組1.0%)及空腹血糖值(Pioglitazone 15mg組35mg/dL，Pioglitazone 30mg組49mg/dL)。不論患者是接受較低或較高劑量的胰島素(每日<60.5

單位或≥60.5單位），Pioglitazone和胰島素併用的療效非常顯著。

適應症

第二型糖尿病患者（非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM）

說明：本藥可找單獨療法及和sulfonylurea，metformin或insulin併用之合併療法。控制第二型糖尿病，必須還包括營養學指導，必要的減輕體重以及運動。這些努力不僅在第二型糖尿病的初期治療時很重要，在保持治療藥物的效果時亦同樣重要。

禁忌

對本藥成分曾發生藥物過敏的患者。

警語《依文獻記載》

心臟衰竭及其他心臟作用

Pioglitazone，類似其他的thiazolidinediones，單獨使用或與其他抗血糖藥物包含insulin合併療法時，會產生體液滯留。體液滯留可能會引起或惡化心臟衰竭的症狀。患者須密切注意心臟衰竭的徵候與症狀(請參照3.給患者的訊息)。如發生心臟狀況的不良反應時，應停止服用本藥。由於紐約心臟協會訂定的第三級和第四級心臟衰竭患者未參與Pioglitazone臨床試驗，故Pioglitazone不建議使用於此類患者。(請參照(使用上的注意事項)(2)心血管)

在美國的16週、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗中，566位使用insukin第2型糖尿病患者，分別併用Pioglitazone 15mg、30mg或安慰劑。此試驗含長期罹患糖尿病患者及曾有下列病史的病人：動脈高血壓(57.2%)、周邊神經病變(22.6%)、冠狀動脈心臟疾病(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%)、中風和/或暫時性缺血(4.1%)及充血性心臟衰竭(2.3%)。

在此試驗中，191位接受Pioglitazone 15mg併用insulin的患者中有2位(1.1%)以及188位接受Pioglitazone 30mg併用insulin的患者中有1位(1.1%)，發現有充血性心衰竭，而在187位單獨使用insulin的患者中並未發現。這4位患者皆有心血管疾病的病史，包含冠狀動脈疾病、previous CABG procedures和心肌梗塞。

此試驗結果並不能確定特定因素來預期Pioglitazone與insulin併用會增加充血性心臟病的危險性。

使用上的注意事項《依文獻記載》

1. 一般注意事項

本藥於胰島素存在的情況下才能發揮抗高血糖的作用，因此不應使用於第1型糖尿病患者或用來治療糖尿病酮酸血症。

(1) 低血糖：當患者合併使用本藥和胰島素或其他口服降血糖藥物時，可能有低血糖發生的危險，因此可能需要降低合併用藥的劑量。

(2) 心血管：在美國之安慰劑對照臨床試驗中，並不包含紐約心臟協會(NYHA)訂定的第三級及第四級心臟衰竭患者，無論是單獨使用Pioglitazone或是Pioglitazone併用sulfonylurea或metformin的患者，相較於安慰劑組，皆沒有增加因血漿體積擴張引起的嚴重心臟不良反應。在Pioglitazone併用insulin的臨床實驗中，少數曾有心臟疾病病史的患者發現有充血性心衰竭 (請參照(警語))。由於第三級及第四級心臟衰竭患者未參Pioglitazone臨床試驗，故Pioglitazone並不適用於紐約心臟協會訂定的第三級及第四級心臟衰竭患者。在Pioglitazone上市後，無論是有或無心臟疾病患者，皆有充血性心衰竭的報告。

(3) 水腫：本藥對水腫的患者必須謹慎投。在所有美國的臨床試驗中，Pioglitazone組發生水腫的頻率多於安慰劑組 (請參照「不良反應」)。Pioglitazone上市後，亦曾接獲服用Pioglitazone引起或加重水腫的報告。

(4) 體重增加：不論是單獨使用或是其他降血糖藥物合併使用，患者的體重會隨Pioglitazone劑量的增加而上升 (請參照表6)。目前尚不清楚有關體重上升的機轉，但可能體液滯留和脂肪堆積相關。

表6 在Pioglitazone雙盲臨床試驗期間，體重對基準點的改變

	安慰劑 (對照組)	Pioglitazone 15mg	Pioglitazone 30mg	Pioglitazone 45mg
	中位點 (25 th /75 th 分位值)			
單獨療法	-1.4(-2.7/0.0) n=256	0.9(-0.5/3.4) n=79	1(-0.9/3.4) n=188	2.6(0.2/5.4) n=79
合併療法	Sulfonylurea n=187	2.0(0.2/3.2) n=183	2.7(1.1/4.5) n=186	N/A
	Metformin n=180	N/A	1.4(-0.9/3.0) n=167	N/A
Insulin	0.2(-1.4/1.4) n=182	2.3(-0.5/4.3) n=190	3.6(1.4/5.9) n=188	N/A

(5) 排卵：對具胰島素阻抗而不排卵的停經前婦女，服用thiazolidinediones類藥物（包含本藥），可能導致恢復排卵。因為改善了胰島素敏感度，這些患者如果沒有適當的避孕措施，則有懷孕的危險。

(6) 血液：本藥可能造成血紅素及血球比容的降低。綜括所有的臨床試驗，Pioglitazone治療的患者，其血紅素平均降低2%~4%。這樣的改變主要發生在治療的前4-12週，其後維持穩定。此改變可能和血漿體積增加有關，任何顯著的血液臨床效應無關。(請參照「不良反應-實驗室異常反應」)。

(7) 肝功能:另一個屬於thiazolidinedione類的藥物troglitazone，已知和特異性肝毒性相關，而於上市後臨床使用則有極少數的病例發生肝臟衰竭、肝臟移植及死亡報告。troglitazone在取得許可前，對於第2型糖尿病患者所進行的對照臨床試驗，安慰劑組相比較，troglitazone組發生較多具臨床意義的肝臟酵素升高（ALT >3倍正常值上限）情形，極少數的病例則報告發生可逆性黃疸。Pioglitazone在全世界臨床試驗中，超過4500位受試者已接受本藥治療。美國的臨床試驗，有2500位以上屬於糖尿病病患老服用過本藥。其中並無證據顯示有藥物引發肝

劑量的11倍)，並無任何器官發現有藥物引起的腫瘤。

在前瞻性尿液細胞學評估的臨床試驗中，1800位以上患者服用Pioglitazone長達一年，並未鑑定出膀胱腫瘤的新病例。偶而，於Pioglitazone組(0.72%)及安慰劑組(0.88%)的患者，曾找到惡性的異常尿液細胞學結果。於一連串的基因毒性試驗中，包含Ames細菌分析、哺乳類動物進化基因的突變性試驗(CHO / HPRT及AS52 / XPR1)、利用CHL細胞的體外細胞基因分析、不定期的DNA合成分析及體內核仁分析等，Pioglitazone HCl顯示並無致突變性。在交配及受孕前後投與雄性及雌性大鼠高達40mg/kg/日Pioglitazone HCl的口服劑量(以mg/m²換算，約為人體最大口服建議劑量的9倍)，並未發生影響生殖力之副作用。

6. 動物毒理學

口服投與小鼠(100mg/kg)、大鼠(4mg/kg及更高劑量)及狗(3mg/kg) Pioglitazone HCl，曾發現有最大臟肥大的現象(以mg/m²換算，投與小鼠、大鼠及狗的劑量，分別約為人體最大口服劑量的11倍、1倍及2倍。在一個持續一年的大鼠試驗中，口服劑量達到160mg/kg/日(以mg/m²換算，約為人體最大口服建議劑量的35倍)，曾出現由於明顯心臟功能異常而導致藥物相關早期死亡。於一個13週的試驗，口服投與猴子8.9mg/kg及更高劑量(以mg/m²換算，約為人體最大口服建議劑量的4倍)，曾發現心臟肥大現象，但此現象於另一個52週，口服劑量高達32mg/kg (以mg/m²換算，約為人體最大口服建議劑量的13倍)的試驗中並沒有發現。

7. 對妊娠的影響

對孕婦用藥危險等級為C級。於器官形成期口服投與大鼠80mg/kg或投與兔子160mg/kg的劑量，Pioglitazone並無致畸胎性(以mg/m²換算，分別約為人體最大口服建議劑量的17倍及40倍)，對大鼠口服投與40mg/kg/日或更高劑量(以mg/m²換算，約為人體最大口服建議劑量的10倍)，發現有延遲分娩及胚胎毒性(embryoicity)的現象(由植入後流產postimplantation losses增加、發育延遲及胎兒體重減輕可證明)。於大鼠的後代並未發現存有可能或行為方面的毒性。對兔子口服投與160mg/kg(以mg/m²換算，約為人體最大口服建議劑量的40倍)發現有胚胎毒性。在妊娠後期及哺乳期對大鼠投與10mg/kg或更高劑量時(以mg/m²換算，約為人體最大口服建議劑量的2倍)，發現其後代有因體重減輕而造成的產後發育延遲。目前對孕婦尚無適當及控制良好的試驗。故本藥只有在權衡益處和對胎兒危險性之後才可在懷孕時期使用。目前資料強烈顯示，於懷孕期間血糖控制不正常和先天性異常發生率較高及嬰兒罹病率和死亡率增加相關，因此大部分專家建議，懷孕期間應利用胰島素控制血糖，使其儘可能地接近正常值。

8. 對哺乳的影響

Pioglitazone會移行至哺乳大鼠的乳汁中，但Pioglitazone是否會移行至人類乳汁則仍未知。由於很多藥物會移行至人類乳汁，所以本藥不適合用於正在哺乳的婦女。

9. 對小兒的投與

本藥對小兒安全性及效用尚未確立。

10. 對高齢患者的投與

在Pioglitazone的安慰劑對照之臨床試驗中，將近500位患者年紀為65歲或以上，這些高齢患者和較年輕患者間藥效及安全性並無顯著差異。

「不良反應」《依文獻記載》

在世界各地的臨床試驗中，3700位以上第2型糖尿病病患者使用過本藥。美國臨床試驗中，超過2500位患者使用過本藥，其中有1100位以上的患者使用6個月或更長的時間，有超過450位患者使用1年或更久。

表6為Pioglitazone單獨療法、每日1次每次7.5mg、15mg、30mg或45mg之安慰劑對照臨床試驗，不良反應總發生率及種類。

表Pioglitazone單獨療法、安慰劑對照臨床試驗：Pioglitazone治療患者，發生頻率≥5%之不良反應

(患者)		
	對照組 N=259	Pioglitazone組 N=606
上呼吸道感染	8.5	13.2
頭痛	6.9	9.1
鼻竇炎	4.6	6.3
肌肉痛	2.7	5.4
牙齒疾病	2.3	5.3
糖尿病惡化	8.1	5.1
咽喉炎	0.8	5.1

Pioglitazone單獨使用或分別併用sulfonylurea、metformin或insulin時，大部分臨床不良反應的發生率相類似。Pioglitazone與insulin併用時，水腫的機率高於單獨使用insulin。在Pioglitazone與insulin併用療法的試驗中(n=379)，有10位患者發生呼吸困難的症狀，且在接受此療程時，曾有體重改變或水腫的情況發生。這10位患者中，有6位接受利尿劑來治療上述症狀。這些情形並未發生在insulin併用安慰劑的患者。由於高血糖以外的不良反應而退出臨床試驗的比率，在安慰劑組有2.8%，Pioglitazone組為3.3%，二組相類似。

Pioglitazone併用sulfonylurea或insulin的合併療法有輕度至中度的低血糖發生。安慰劑併用sulfonylurea組的患者有1%低血糖的報告，而Pioglitazone併用sulfonylurea組則有2%的報告。併用insulin治療中，發生低血糖的患者於安慰劑治療組有5%、Pioglitazone 15mg組有8%、Pioglitazone 30mg組有15% (請參照「使用上的注意事項—1.一般注意事項(1)低血糖」)。

在美國雙盲試驗中出現貧血發生報告，於Pioglitazone單獨療法，Pioglitazone組1%、安慰劑組0.0%；與胰島素併用療法，Pioglitazone組及安慰劑組皆為1.6%；與sulfonylurea併用療法，Pioglitazone組0.3%、安慰劑組1.6%；與metformin併用療法，Pioglitazone組1.2%、安慰劑組0.0%。

在單獨療法的試驗中，Pioglitazone組與安慰劑組發生水腫的報告分別為4.8%及1.2%。

毒性或ALT酵素升高的情形。在美國之安慰劑對照臨床試驗中，1526位接受本藥治療患者有4位(0.26%)及793位安慰劑治療患者有2位(0.25%)發生ALT值≥3倍正常值上限。接受本藥治療的患者其ALT值上升為可逆性，且不清楚是否和本藥的治療相關。

於Pioglitazone上市後的使用經驗中，曾經接獲肝炎肝臟酵素≥3倍正常值上限的報告。極少數案例與引起或未引起死亡的肝臟衰竭有關，然而其因果關係仍未確立。

和pioglitazone結構相關的tuglitazone在美國已被禁用，該藥已知和特異性肝毒性相關，且有極少數的病例發生肝臟衰竭、肝臟移植及死亡。參考其他尚未完成的大型、長期對照臨床試驗結果及上市後臨床大量使用本藥所得的安全資料，建議使用本藥的患者須定期監測肝臟酵素。所有使用本藥之患者應於治療前接受血清ALT(alanine transaminase)值檢測，用藥後第一年應每2個月1次、第一年後應定期接受該檢測。同時，若患者有肝功能異常的症狀發生，例如「嘔心、嘔吐、腹瀉、疲勞、食慾減退及尿液顏色變暗(dark urine)，也應做肝功能檢測。實驗室未回復前，是會繼續接受本藥的治療須依機臨床判定，如果發生黃疸現象，則應停藥。

本藥不應使用於臨床證據明顯的活動性肝病或ALT值超過2.5倍正常值上限的患者。肝臟酵素稍微上升的患者(ALT值在1-2.5倍正常值上限之間)，不論在基準點或本藥治療中應評估了解肝臟酵素升高的原因。此類患者，無論開始或是繼續服用本藥治療都必須謹慎，並採適當的臨床追蹤，包括更頻繁的肝臟酵素監測。如果血清transaminase值增高(ALT>2.5倍正常值上限)，肝功能檢測的評估必須更加頻繁，直到ALT恢復正常或回到治療前的情況。若ALT值超過3倍正常值上限，應儘速重測，如果ALT值仍維持大於3倍正常值上限或出現黃疸，則應停止服用本藥。

對於那些使用roglitazone時曾發生肝臟異常、肝功能障礙或黃疸現象的患者，目前尚無資料評估其使用本藥之安全性。本藥不應投與服用roglitazone時曾出現黃疸的患者。

2. 實驗室檢測

應定期測量空腹血糖及HbA1c值，以監測血糖控制和本藥療效。建議所有患者使用本藥前及治療期間皆須定期監測肝臟酵素。（請參照「使用上的注意事項—1.一般的注意事項」；(7) 肝功能、不良反應—實驗室異常反應 (2) ransaminase血清濃度」）。

3. 給患者的訊息

告知患者堅守飲食指示及定期做血糖和HbA1c檢測很重要。在特殊狀況，如發燒、創傷、感染或手術時，藥物需求量可能改變，此時患者應立即尋求醫師的指示。

患者服用Pioglitazone如發現異常體重驟增、水腫、呼吸短促或其他心臟衰竭症狀時，應立即告訴醫師。患者應告知須在治療前、治療第一年每2個月一次及之後定期抽血檢測肝功能。此外，應告知患者如有無法解釋的噁心、嘔吐、腹痛、疲勞、食慾減退或尿液顏色變暗，應立即尋求醫師指示。

應告知患者每日服用本藥一次。本藥可飯前或飯後服用，如果當天未服藥，不可隔天加倍服用。當本藥與磺胺素或口服藥物併用時，應對患者及其家屬說明發生低血糖的危險性、其症狀和治療及可能誘發的情況。

因具磺胺素阻抗而不排除的停經前婦女，使用本藥可能造成恢復排卵，必須考慮避孕措施。由於在臨床試驗中並未研究這種可能造成恢復排卵的作用，因此該作用發生的機率仍然未知。

4. 藥物交互作用

(1) 口服避孕藥：另一種thiazolidinedione和含有ethinyl estradiol、norethindone的口服避孕藥同時服用，會造成此二種素血中濃度降低約30%，可能造成喪失避孕效果。對於同時服用Pioglitazone和口服避孕藥的藥物動力學尚未被評估。因此，同時服用Pioglitazone及口服避孕藥的患者對於避孕的效果須格外謹慎。

(2) Glipizide：在健康的自願者，同時服用Pioglitazone (45mg每日一次)及glipizide (5.0mg每日一次)連續7日，並不會改變glipizide穩定態的藥物動力學。

(3) Digoxin：在健康的自願者，同時服用Pioglitazone (45mg每日一次)及Digoxin (0.25mg每日一次)連續7日，並不會改變Digoxin穩定態的藥物動力學。

(4) Warfarin：在健康的自願者，同時服用Pioglitazone (45mg每日一次)及Warfarin連續7日並不會改變warfarin穩定態的藥物動力學。

除此之外，Pioglitazone對於接受慢性warfarin治療的患者，臨床上對凝血時間並無顯著影響。

(5) Metformin：在健康的自願者，同時服用metformin(1000mg)及Pioglitazone (45mg每日一次)連續7日並不會改變metformin單一劑量的藥物動力學。

Cytochrome P450的異構物CYP3A4負責部份Pioglitazone的代謝。針對Pioglitazone和其他由此酵素代謝的藥物，例如：erythronycin、astemizole、calcium channel blockers、cisapride、corticosteroids、cyclosporine、HMG-CoA reductase inhibitors、tacrolimus、tizolam及trimetexate，以及抑制的藥物如ketoconazole和itraconazole之正式藥物動力交互作用試驗則尚未執行。於體外試驗，ketoconazole似乎會顯著抑制Pioglitazone的代謝（請參照「臨床藥理學」—(3)代謝）。

由於其他資料尚未完成，服用ketoconazole的患者併用Pioglitazone時應更頻繁地評估血糖控制。

5. 致癌性、致突變性及生殖力的損害

以雌性及雌性大鼠進行二年致癌性試驗，其口服劑量高達63mg/kg(以mg/m²換算，約為人體最大口服建議劑量45mg/kg的1.4倍)，除了膀胱之外並沒有在其他器官發現藥物引起的腫瘤。當投與劑量為4mg/kg以上時(以mg/m²換算，相當於人體最大口服建議劑量)，於雄鼠發現良性及或惡性的過渡細胞發育，對於這一在雄鼠的發現和人體的關連性並不清楚。另一為期2年以雌性及雌性小鼠進行的致癌性試驗，其口服劑量高達100mg/kg/日(以mg/m²換算，約為人體最大口服建議

在合併療法的試驗中，Pioglitazone併用sulfonylurea組與單獨使用sulfonylurea組，水腫的發生率分別是7.2%與2.1%；Pioglitazone併用metformin組與單獨使用metformin組，水腫的發生率分別是6.0%與2.5%；Pioglitazone併用insulin組與單獨使用insulin組，水腫的發生率分別是15.3%與7.0%，大部分屬於輕度或重度水腫。（請參照「使用上的注意事項—1.一般注意事項(3)水腫」）。

在insulin與Pioglitazone併用療法的16週臨床試驗中，insulin併用Pioglitazone組與單獨使用insulin組，充血性心衰竭的發生率分別是1.1%與0%。（請參照「警語」心臟衰竭或其他心臟作用）。

實驗室異常反應

(1) 血液學：本藥可能造成血紅素及血球比容降低。綜合所有臨床試驗，Pioglitazone治療的患者血紅素值平均降低2%~4%。一般來說，這些改變發生在治療的前4-12週，其後維持穩定。此改變可能與血漿體積增加有關，與任何顯著血液臨床效應無關。

(2) Transaminase血清濃度：在美國安慰劑對照臨床試驗，1526位Pioglitazone治療的第2型糖尿病患者有4位(0.26%)及793位安慰劑治療患者有2位(0.25%)，其ALT≥3倍正常值上限。美國所有Pioglitazone臨床試驗中，2561位Pioglitazone治療患者有11位(0.43%)其ALT≥3倍正常值上限。所有患者後續追蹤皆發現升高的ALT值是可逆的。以Pioglitazone治療的患者中，將最後一次回診與基準點比較，發現nitribin、AST、ALT、alkaline phosphatase及GGT平均值有下降的情況。在美國僅有不到0.12%以Pioglitazone治療的患者，因為肝功能檢測異常而退出臨床試驗。Pioglitazone在取得許可前的臨床試驗中，並無特異性藥物反應導致肝臟衰竭的病例發生（請參照「使用上的注意事項—(7)肝功能」）。

(3) CPK 值：臨床試驗期間要求的實驗室檢測結果，發現有偶發性、短暫的creatinine phosphokinase(CPK)值升高現象。7位患者發生有單一、獨立CPK值大於10倍正常值上限(2150~8610)。其中的5位仍繼續接受Pioglitazone，另外2位患者於CPK值升高時已完成試驗。CPK值升高再回復後並無任何明顯的臨床後遺症。上述案例與服用本藥的相關性仍未確定。

「服藥劑量」《依文獻記載》

在對照性臨床試驗，曾報告有一個服用Pioglitazone過量的案例。一位男性患者每日服用120mg連續4日，接著每日服用180mg連續7日。此患者否認於此期間有任何臨床上的症狀。如果有服藥過量的情況，應該根據患者的臨床症候及徵兆，提供適當的治療。

「用法・用量」

本藥每日服用一次，於飯前或飯後服用均可。

本藥須由醫師處方使用。

1. 單獨療法

對於飲食及運動療法仍不能適當控制的第二型糖尿病患者可採用Pioglitazone單獨療法，可由每日15mg或30mg開始。對Pioglitazone起始劑量反應不佳的患者，可增加劑量最高至每日45mg。而對於單獨療法反應不好的患者，應考慮採用合併療法。

2. 合併療法

(1) Sulfonylurea：與sulfonylurea併用時Pioglitazone劑量可由每日15mg或30mg開始。於加入Pioglitazone療法之初，目前採用sulfonylurea劑量仍可繼續維持。如果患者出現低血糖，則應降低sulfonylurea劑量。

(2) Metformin：與metformin併用時Pioglitazone劑量可由每日15mg或30mg開始。於加入Pioglitazone療法之初，目前採用metformin劑量仍可繼續維持。與Pioglitazone併用期間，不太可能因低血糖而需要調整metformin的劑量。

(3) Insulin：與insulin併用時Pioglitazone劑量可由每日15mg或30mg開始。於加入Pioglitazone療法之初，目前採用insulin劑量仍可繼續維持。當患者併用Pioglitazone及insulin時，如果患者出現低血糖或血糖濃度降低至100mg/dL以下，則insulin劑量可降低10%~25%。進一步劑量調整應視個別血糖降低反應而定。

3. 最大建議劑量

因為每日高於45mg的劑量尚未於安慰劑對照臨床試驗中進行研究，所以Pioglitazone每日的劑量不應高於45mg。對於合併療法，目前尚未進行每日30mg以上的安慰劑對照的臨床試驗。

4. 其他

對於腎功能不全的患者並不建議調整劑量（請參照「臨床藥理學—2.藥物動力學及藥物代謝」）。

若患者有臨床明顯的活動性肝病或血清transaminase值升高(ALT>2.5倍正常值上限)的情況，則不應採用Pioglitazone治療（請參照「使用上的注意事項—1.一般的注意事項：(7)肝功能、臨床藥理學—3.特殊族群」；(2)對肝功能不全的患者」），建議所有的患者於Pioglitazone治療開始前及治療中定期地接受肝臟酵素的監測（請參照「使用上的注意事項—1.一般的注意事項：(7)肝功能」）。目前尚無Pioglitazone使用於18歲以下患者的資料，對於小兒患者不建議使用本藥。目前尚無使用Pioglitazone併用另外一種thiazolidinedione類藥物的資料。

「包裝」

1000錠以下鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

「儲存」
儲存於25℃以下並放置於孩童無法取得之處。

委託者：盛 碩 生 技 醫 藥 股 份 有 限 公 司
地 址：臺北市南京東路二段206號8樓之3
製造廠：羅 得 化 學 製 藥 股 份 有 限 公 司
地 址：台中縣大甲鎮頂店里南北一路22之13號