



15毫克 衛署藥製字第050130號 G-10583  
30毫克 衛署藥製字第048057號 G-9153  
◎本藥須由醫師處方使用◎

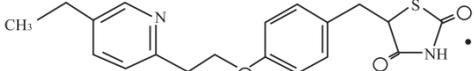
## 安索糖錠 15/30毫克 Anxotos Tablets 15/30mg

**警語：**  
(一)Thiazolidinedione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。病人一開始使用pioglitazone治療或增加治療劑量時，必須謹慎觀察病人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)，倘若發展出這些症狀，應該依據現行標章治療心臟衰竭，進一步考慮停止該藥品或降低治療劑量。  
(二)Pioglitazone不建議使用於有心臟衰竭症狀之病人。心臟衰竭狀態第3級或第4級(紐約心臟協會「NYHA」Class III 或 IV cardiacstatus)的病人禁止使用本藥品。

Pioglitazone是一種口服抗糖尿病藥物，其主要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NIDDM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作用(gluconeogenesis)。Pioglitazone改善血糖的控制，同時降低血中胰島素濃度。

**【物理化學性質】**依文獻記載

Pioglitazone {[(S)-5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl) ethoxy] phenyl] methyl]-2, 4-thiazolidinedione monohydrochloride 不同於磺基尿素類藥物(sulfonylureas)及雙胍類藥物(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。Pioglitazone由化學合成，分子內含有一個不對稱的碳，以消旋混合物(racemic mixture)型式使用，在體內(+)旋、(-)旋兩個鏡像化合物(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是無味的白色結晶狀粉末，分子式為C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·HCl，分子量為392.90，可溶於N,N-二甲基-formamide，微溶於無水乙醇，極微溶於丙酮及acetonitrile，幾不溶於水，且不溶於乙醚。

**【組成】**

安索糖錠15毫克每錠含有有效成分pioglitazone 15毫克，非活性成分之賦形劑包含：lactose monohydrate, magnesium stearate, pregelatinized potato starch, sodium starch glycolate.

安索糖錠30毫克每錠含有有效成分pioglitazone 30毫克，非活性成分之賦形劑包含：hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, sodium starch glycolate.

**【適應症】**

**第2型糖尿病患者(非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM)。**

說明

Pioglitazone輔以飲食及運動來改善第2型糖尿病患者之血糖控制；Pioglitazone可以單獨使用，或是當單一降血糖藥物加上飲食及運動仍無法有效控制血糖時，pioglitazone可以與sulfonylurea、metformin或insulin併用做合併療法。控制第2型糖尿病還必須包括營養指導、必要的減輕體重以及運動。這些努力不僅在第2型糖尿病的初期治療時很重要，在保持治療藥物的療效時亦同樣重要。

**【用法用量】**

本藥每天服用一次，於飯前或飯後服用均可。糖尿病的治療應視個人而異。理論上，應利用HbA<sub>1c</sub>而非單靠空腹血糖來評估治療反應，因為HbA<sub>1c</sub>是一個較佳的長期監控血糖的指標，它可反應出過去2-3個月來的血糖情形。臨床使用時，除非血糖控制變差，建議以pioglitazone治療的病人應每隔一段期間(3個月)評估HbA<sub>1c</sub>的變化情形。

**單獨療法**

對於飲食及運動療法仍不能適當控制的第2型糖尿病患者可採用pioglitazone單獨療法，可由每天15mg或30mg開始。當pioglitazone起始劑量反應不佳的患者，可增加劑量最高至每天45mg。而對於單獨療法反應不好的患者，應考慮採用合併療法。

**合併療法**

**Sulfonylurea：**與sulfonylurea併用時pioglitazone劑量可由每天15mg或30mg開始。於加入pioglitazone 療法之初，目前採用的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。

**Metformin：**與metformin併用時pioglitazone劑量可由每天15mg或30mg開始。於加入pioglitazone療法之初，目前採用的metformin劑量仍可繼續維持。與pioglitazone併用期間，因低血糖而需要調整metformin劑量之情況通常不大會發生。

**Insulin：**與insulin併用時pioglitazone劑量可由每天15mg或30mg開始。於加入pioglitazone療法之初，目前採用的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。

**最大建議劑量**

單一療法或併用sulfonylurea、metformin或insulin一起治療時，pioglitazone每天的劑量不應高於45mg。

**其它**

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**】**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**】**一般注意事項**：**肝功能**)。【**臨床藥理學**】**特殊族群**：**肝功能不全者**，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監測(請參照【**使用上的注意事項**】**一般注意事項**：**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併用另一種thiazolidinedione類藥物的資料。

**【臨床藥理學】**依文獻記載

**作用機轉**

Pioglitazone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的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-gamma (PPARγ)的高選擇性作用劑。PPAR受容器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PPARγ細胞核受器可以調整數種受胰島素作用影響而控制葡萄糖及脂質代謝的基因轉錄。

在糖尿病動物模式中，pioglitazone能降低類似第2型糖尿病之高血糖、高胰島素血症及高二酸甘油酯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，並不會降低低血糖。

**藥物動力學及藥物代謝**

服用每天一次的劑量後，血中總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的量可達到穩定期。穩定期下，pioglitazone的2種活性代謝物，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%。每天使用15mg及30mg的劑量，pioglitazone及總pioglitazone之血清最大濃度(C<sub>max</sub>)、曲線下面積(AUC)及血清最低濃度(C<sub>min</sub>)是成比例增加的。而在每天60mg的劑量下，這些數值稍低於成比例的增加。

**吸收：**在空腹狀態下口服之後，在30分鐘內可於血中第一次出現到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，但並不改變吸收的程度。

**分佈：**單次投與pioglitazone，其平均分佈體積(Vd/F)為0.63 ± 0.41(mean ± SD) L/Kg體重。在人的血清中，pioglitazone廣泛地和蛋白質結合(> 99%)，主要是血清白蛋白；雖然pioglitazone也和其它的血清蛋白質結合，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%)。

**代謝：**Pioglitazone主要是經氫氧化及氧化來代謝，其代謝產物有部份會轉換成尿酸(glucuronide)或硫酸鹽結合物。在第2型糖尿病的動物模式中，M-II、M-IV (pioglitazone的氫氧基衍生物)及M-III (pioglitazone的酮基衍生物)為藥理活性代謝物。多次劑量後，人體血清中除了pioglitazone外，主要與藥物相關的代謝物為M-III及M-IIIAB。在穩定時期，不論是健康自願者或第2型糖尿病患者，pioglitazone約佔所有血清尖峰濃度的30%、50%及曲線下面積的20%、25%。

體外試驗顯示，與肝臟代謝pioglitazone有關的cytochrome P450異構物主要為CYP2C8和CYP3A4，其它多種異構物，包括肝外CYP1A1也有貢獻。體內試驗，則曾進行過pioglitazone與P450抑制劑及受質併用的研究(請參照【**使用上的注意事項**】**藥物交互作用**)。由投與pioglitazone患者尿中測得的6β-hydroxycortisol/cortisol 比率顯示，pioglitazone不是一個強的CYP3A4誘導物。

**排泄及排除：**口服之後，約15%、30%的pioglitazone量由尿液排出。Pioglitazone由腎臟排出的量幾可忽視，主要是以代謝物或其結合物的形式排出。據推測，大部份的口服劑量以原型或代謝物型式經由膽汁，以糞便排除。Pioglitazone及總pioglitazone的平均血中半衰期分別為3- 7小時及16- 24小時。Pioglitazone的廓清率(CL/F)為5- 7 L/hr。

**特殊族群**

**腎功能不全者：**中度腎臟損害(肌酸酐廓清率30- 60 mL/min)至嚴重腎臟損害(肌酸酐廓清率< 30 mL/min)的患者和正常人比較，其pioglitazone、M-II及M-IV之血中半衰期並無改變，所以對腎功能不全的患者不建議調整劑量。(請參照【**使用上的注意事項**】**肝功能不全者**和正常人比較，其功能損害(Child-Pugh Grade B/C)的患者，其pioglitazone和總pioglitazone平均血中尖峰濃度約減少45%，但曲線下面積並無改變。Pioglitazone療法不建議使用於臨床症狀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**】**一般注意事項**：肝功能)

**老年人：**對健康高齡者，pioglitazone和總pioglitazone於血中的尖峰濃度和年輕患者並無顯著不同，但曲線下面積稍高及半衰期也稍延長。但這些改變並不認為具有臨床相關性。

**兒童：**目前尚無兒童族群的藥物動力學資料。

**性別：**女性的平均尖峰濃度和曲線下面積增加20%-60%。無論是單獨使用或併用sulfonylurea、metformin或insulin，pioglitazone皆能改善男性及女性的血糖控制。臨床試驗的對照組中發現，糖化血色素(HbA<sub>1c</sub>)下降的程度通常女性高於男性(HbA<sub>1c</sub>平均相差0.5%)。由於每位患者都必須個別治療以達到控制血糖之目的，故不須針對性別做劑量調整。

**種族：**尚無種族差異的藥物動力學資料。

**藥物-藥物交互作用**

健康受試者服用pioglitazone 45mg 每天一次，且併用下列藥物之研究已經完成，研究結果如下：

**口服避孕藥：**併用pioglitazone(每天服用一次45mg)與一種口服避孕藥(每天服用一次1mg norethindrone及0.035mg ethinyl estradiol)21天時，ethinyl estradiol的曲線下面積(0-24小時)及血中的尖峰濃度分別減少11%及11%-14%，但norethindrone的曲線下面積(0-24小時)及血中的尖峰濃度無明顯變化。Ethinyl estradiol之藥動力學可見到有很高的變異性，但這項發現的臨床意義還不是很清楚。

**Fexofenadine HCl：**併用pioglitazone每天一次和60mg fexofenadine每天二次共7天，並不會對pioglitazone的藥動力學特性有顯著的影響，pioglitazone對fexofenadine藥動力學特性不會有顯著的影響。

**Glipizide：**併用pioglitazone和5mg glipizide每天一次共7天，不會改變glipizide穩定期的藥動力學特性。

**Digoxin：**併用pioglitazone和0.25mg digoxin每天一次共7天，不會改變digoxin穩定期的藥動力學特性。

**Warfarin：**併用pioglitazone和warfarin一起使用7天，不會改變warfarin穩定期的藥動力學特性，把pioglitazone給予正在接受長期warfarin治療的病人時，pioglitazone對凝血酶時間沒有臨床上的顯著影響。

**Metformin：**在使用pioglitazone 7天之後，併用pioglitazone和單一劑量1000mg metformin，不會改變單一劑量metformin的藥動力學特性。

**Midazolam：**在使用15天的pioglitazone之後，接著投與單一劑量7.5mg midazolam糖漿，會造成midazolam的血中尖峰濃度和曲線下面積減少26%。

**Ranitidine HCl：**在投與pioglitazone的7天期間內，同時有4天或7天的時間也投與ranitidine每天二次，對pioglitazone的藥動力學特性都不會有顯著影響，pioglitazone對ranitidine藥動力學特性不會產生臨床顯著之影響。

**Nifedipine ER：**讓男性和女性自願受試者在使用pioglitazone的7天期間，同時投與30mg nifedipine ER每天一次共4天，會造成未改變的nifedipine之血中尖峰濃度及平均方值(90%信賴區間)為0.83(0.73- 0.95)、曲線下面積為0.88(0.80- 0.96)。有鑒於nifedipine藥動力學可見到很高的變異性，但這項發現的臨床意義還不甚清楚。

**Ketoconazole：**併用pioglitazone和ketoconazole 200mg每天二次共7天，會造成未改變的pioglitazone之血中尖峰濃度最小均方值(90%信賴區間)為1.14(1.06- 1.23)、曲線下面積為1.34(1.26- 1.41)、血中最低濃度為1.87(1.71- 2.04)。

**Atorvastatin Calcium：**併用pioglitazone和atorvastatin calcium (LIPITOR®) 80mg每天一次共7天，會造成未改變的pioglitazone之血中尖峰濃度最小均方值(90%信賴區間)為0.69(0.57- 0.85)、曲線下面積為0.76(0.65- 0.88)、血中最低濃度為0.96(0.87- 1.05)，而未改變的atorvastatin之血中尖峰濃度最小均方值(90%信賴區間)為0.77(0.66- 0.90)、曲線下面積為0.86(0.78- 0.94)、血中最低濃度為0.92(0.82- 1.02)。

**Theophylline：**Pioglitazone每天一次和theophylline 400mg每天二次一起使用7天，對這兩種藥物的藥動力學特性都不會有影響。

**Cytochrome P450：**請參照【**使用上的注意事項**】**藥物交互作用**。

**Gemfibrozil：**Gemfibrozil(口服每天二次、每次600mg)為一種CYP2C8抑制劑，與pioglitazone(口服30mg)共同投與已接受gemfibrozil(口服每天二次、每次600mg)治療過2天之10位健康志願者，結果其pioglitazone暴露(AUC<sub>0-24</sub>)為gemfibrozil服用下pioglitazone暴露之226%(請參照【**使用上的注意事項**】**藥物交互作用**)。

**Rifampin：**Rifampin(口服每天一次、每次600mg)為一種CYP2C8誘發劑，與pioglitazone(口服30mg)共同投與已接受rifampin(口服每天一次、每次600mg)治療過5天之10位健康志願者，結果pioglitazone之AUC降低54%(請參照【**使用上的注意事項**】)。

**藥效動力學與臨床效用**

臨床研究顯示pioglitazone能改善胰島素阻抗患者的胰島素敏感度。Pioglitazone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平衡的葡萄糖穩定(homeostasis)。第2型糖尿病患者 pioglitazone降低胰島素阻抗，而使血糖降低、血漿中胰島素濃度及HbA<sub>1c</sub>降低。根據一個開放性的延伸試驗結果顯示，pioglitazone降低血中葡萄糖效應可持續至少一年。在對照臨床試驗中，pioglitazone和sulfonylurea、metformin或insulin併用，對血糖的控制具有相加效果。

Pioglitazone的臨床試驗亦包含血脂異常的患者，整體看來，患者使用pioglitazone可降低三酸甘油酯，增加高密度膽固醇(HDL)，但對低密度膽固醇(LDL)及總膽固醇並無改變。

在一個26週、安慰劑對照、不同劑量的臨床試驗中，15mg、30mg及45mg pioglitazone(平均三酸甘油酯皆降低，而安慰劑組則增加；與安慰劑組患者平均之高密度膽固醇(HDL)的量與安慰劑組比較有顯著地增加；與安慰劑組比較，pioglitazone組患者的低密度膽固醇(LDL)及總膽固醇則沒有顯著差異(見表1)。

表1、在26週、不同劑量、安慰劑單獨療法之對照試驗中的血脂變化

|                       | 安慰劑    | Pioglitazone 15 mg 每天一次 | Pioglitazone 30 mg 每天一次 | Pioglitazone 45 mg 每天一次 |
|-----------------------|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>三酸甘油酯 (mg/dL)</b>  | N = 79 | N = 79                  | N = 84                  | N = 77                  |
| 基準點 (平均)              | 262.8  | 283.8                   | 261.1                   | 259.7                   |
| 相對基準點改變的百分比 (平均)      | 4.2%   | -9.0%                   | -9.6%                   | -9.3%                   |
| <b>高密度膽固醇 (mg/dL)</b> | N = 79 | N = 79                  | N = 83                  | N = 77                  |
| 基準點 (平均)              | 41.7   | 44.4                    | 40.8                    | 40.7                    |
| 相對基準點改變的百分比 (平均)      | 8.1%   | 14.1%                   | 12.2%                   | 19.1%                   |
| <b>低密度膽固醇 (mg/dL)</b> | N = 65 | N = 63                  | N = 74                  | N = 62                  |
| 基準點 (平均)              | 138.8  | 131.9                   | 135.6                   | 126.8                   |
| 相對基準點改變的百分比 (平均)      | 4.8%   | 7.2%                    | 5.2%                    | 6.0%                    |
| <b>總膽固醇 (mg/dL)</b>   | N = 79 | N = 79                  | N = 84                  | N = 77                  |
| 基準點 (平均)              | 224.6  | 220.0                   | 222.7                   | 213.7                   |
| 相對基準點改變的百分比 (平均)      | 4.4%   | 4.6%                    | 3.3%                    | 6.4%                    |

在另外二個單獨治療之試驗(16週及24週)或合併sulfonylurea(16週及24週)以及合併metformin(16週及24週)治療的試驗，皆顯示與上表一致的結果。在安慰劑對照試驗中，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%而高密度膽固醇(HDL)增加了6%-13%。類似的結果亦可見於pioglitazone與sulfonylurea或metformin進行24週的合併療法中。

併用胰島素治療試驗(16週)，經安慰劑對照校正後的pioglitazone組顯示亦可降低三酸甘油酯。在pioglitazone 15mg劑量組，低密度膽固醇(LDL)降低了7%，高密度膽固醇(HDL)及總膽固醇的改變和上述試驗相似。類似的結果亦可見於pioglitazone與胰島素進行24週的合併療法中。

**【臨床試驗】**

**單獨療法**

在美國有三個隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗，為期16-26週，目的為評估以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或安慰劑每天一次。

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天服用一次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8週前停藥。服用15mg、30mg及45mg pioglitazone組相較於安慰劑組，均顯著改善HbA<sub>1c</sub>及空腹血糖(FPG)(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<sub>1c</sub>在不同時間的變化。表2顯示所有受試者的HbA<sub>1c</sub>和空腹血糖值。

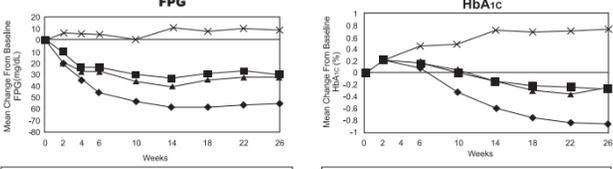


圖1、在26週的不同劑量、安慰劑對照試驗中平均空腹血糖和HbA<sub>1c</sub>的變化

|                             | 安慰劑    | Pioglitazone 15 mg 每天一次 | Pioglitazone 30 mg 每天一次 | Pioglitazone 45 mg 每天一次 |
|-----------------------------|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>所有受試者</b>                |        |                         |                         |                         |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> | N = 79 | N = 79                  | N = 85                  | N = 76                  |
| 基準點 (平均)                    | 10.4   | 10.2                    | 10.2                    | 10.3                    |
| 相對基準點改變(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*                   |                         |
| <b>空腹血糖 (mg/dL)</b>         | N = 79 | N = 79                  | N = 84                  | N = 77                  |
| 基準點 (平均)                    | 268    | 267                     | 269                     | 276                     |
| 相對基準點改變(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HbA<sub>1c</sub>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HbA<sub>1c</sub>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HbA<sub>1c</sub>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。

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 15 mg 每天一次 | Pioglitazone 30 mg 每天一次 | Pioglitazone 45 mg 每天一次 |
|-----------------------------|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>從未使用過抗糖尿病藥物的受試者</b>      |        |                         |                         |                         |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> | 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                    |
| 相對基準點的改變(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                    |
| <b>空腹血糖 (mg/dL)</b>         | 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                     |
| 相對基準點的改變(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                     |
| <b>已服用過其它抗糖尿病藥物的受試者</b>     |        |                         |                         |                         |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> | 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                    |
| 相對基準點的改變(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                    |
| <b>空腹血糖 (mg/dL)</b>         | 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                     |
| 相對基準點的改變(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

在24週的安慰劑對照試驗中，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，其它的抗糖尿病藥物治療部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每天一次，4週後，劑量增加為15mg每天一次；再過4週，劑量增至30mg每天一次，維持此劑量至試驗結束(16週)。第二組pioglitazone治療組，服用每天一次的起始劑量為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HbA<sub>1c</sub>和空腹血糖值，且具統計上的意義(見表4)。

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 <sup>1</sup> 30 mg 每天一次 | Pioglitazone <sup>1</sup> 45 mg 每天一次 |
|-----------------------------|------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>所有受試者</b>                |      |                                      |                                      |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> | N=83 | N=85                                 | N=85                                 |
| 基準點 (平均)                    | 10.8 | 10.3                                 | 10.8                                 |
| 相對基準點的改變(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*                                |
| <b>空腹血糖 (mg/dL)</b>         | N=78 | N=82                                 | N=85                                 |
| 基準點 (平均)                    | 279  | 268                                  | 281                                  |
| 相對基準點的改變(調整後的平均)**          | 8    | -44                                  | -50                                  |
| 與安慰劑組的差異(調整後的平均)**          |      | -62*                                 | -68*                                 |

<sup>1</sup>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<sub>1c</sub>值為10.1%，平均空腹血糖值為240mg/dL。基準點的HbA<sub>1c</sub>值平均為10.2%，空腹血糖值平均為243 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，平均HbA<sub>1c</sub>值各降低2.3%及2.6%，而平均空腹血糖值各降低63mg/dL及95 mg/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<sub>1c</sub>值為9.4%，平均空腹血糖值為216mg/dL。基準點的平均HbA<sub>1c</sub>值為10.7%，平均空腹血糖值為290mg/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HbA<sub>1c</sub>值平均各降低1.3%及1.4%，而空腹血糖值平均則各降低55mg/dL及60mg/dL。對很多曾服藥的患者來說，於試驗結束時，其HbA<sub>1c</sub>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到30mg pioglitazone組或安慰劑組每天服用一次。任何其它的抗糖尿病治療藥物必須於雙盲試驗期的6週前停藥。服用30mg pioglitazone組相較於安慰劑組，顯著改善HbA<sub>1c</sub>和空腹血糖值，且具統計上意義(見表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 |
|--|-----|-------------------|
|--|-----|-------------------|

**【禁忌】**依文獻記載第3級和第4級心臟衰竭病人為pioglitazone使用禁忌之確立，為紐約心臟協會所訂定。（請參照黑框警語）。對本藥的成分曾發生藥物過敏的患者。

**【警語】**依文獻記載

**心臟衰竭或其它心臟作用**

Pioglitazone和其它thiazolidinedione類似，單獨使用或與其它抗血糖藥物包含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，如果有這些症狀或徵象發生，則應根據目前的照護標準來處理心臟衰竭。而且，必須考慮到停止使用或降低pioglitazone劑量的（請參照黑框警語）。由於紐約心臟協會訂定的第3級及第4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。（請參照黑框警語與【警語】

在美國的16週、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗中，566位使用insulin的第2型糖尿病患者及分別併用pioglitazone 15mg、30mg或安慰劑。此試驗含長期罹患糖尿病患者者，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2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和心臟衰竭。在一項為期24週，pioglitazone與胰島素併用的劑量對照研究中，0.3% (1/345)使用30mg的患者以及0.9% (3/345)使用45mg的患者，有發生充血性心衰竭(CHF)之嚴重不良反應事件。這些試驗的分析結果無法確定pioglitazone與insulin併用會增加充血性心衰竭的危險性。

**用於第2型糖尿病伴有充血性心臟衰竭(收縮功能障礙)**

在一項為期24週的上市後藥物安全性研究中，比較糖尿病控制不良(基準點的平均HbA<sub>1c</sub>為8.4%)且伴有紐約心臟協會訂定的第2級和第3級心臟衰竭及左心室射出率小於40%(基準點的平均射出率為30%)的患者，使用pioglitazone (262位)及glyburide (256位)的情形。在整個研究期間，使用pioglitazone的患者有9.9%報告因充血性心臟衰竭而住院過夜，而使用glyburide的病人則有4.7%有此情形，治療並從第6週開始出現差異。這個和pioglitazone有關的不良事件在使用最低劑量胰島素及年齡超過64歲的病人身上較為明顯。心血管死亡率在兩個治療組間並無差異。以pioglitazone治療第2型糖尿病且伴有收縮性心臟衰竭(紐約心臟協會第2級)的病人時，一開始應給予最低的有效劑量。如果之後劑量需逐步增加，最好治療數月後再逐漸增加劑量，同時應小心監測患者的體重增加情形、水腫或充血性心臟衰竭惡化的徵象及症狀。

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

在PROActive研究中，5,238位有大血管病史的第2型糖尿病患者，在標準的治療照護之上，逐漸服用增加劑量至每天45mg的pioglitazone (n=2,605)或安慰劑(n=2,633)（請參照【不良反應】）。使用pioglitazone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pioglitazone為1.5% (n=40)，在使用安慰劑的病人為1.4% (n=37)。以病人使用胰島素製劑療法為基準線，使用pioglitazone發生嚴重心衰竭的比率為6.3% (n=54/864)。使用安慰劑的為5.2% (n=47/896)。以sulfonylurea製劑療法為基準線，使用pioglitazone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)。

**【使用上的注意事項】**依文獻記載

**一般注意事項**

Pioglitazone須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。

**低血糖：**當患者合併使用pioglitazone和胰島素或其它口服降糖藥物時，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。

**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3級及第4級心臟衰竭患者，無論是單獨使用pioglitazone或是pioglitazone併用sulfonylureas或metformin的患者，相較於安慰劑組，皆沒有增加因為血漿體積擴張引起的嚴重心臟不良反應報告。在pioglitazone併用insulin的臨床實驗中，少數曾有心臟疾病史的患者發現有充血性心衰竭(請參照【警語】)。由於第3級及第4級心臟衰竭患者未參與pioglitazone臨床試驗，故pioglitazone並不適用於紐約心臟協會訂定的第3級及第4級心臟衰竭患者。在pioglitazone上市後之使用經驗中，無論是曾有或無心臟疾病的患者，皆有充血性心衰竭的報告。

**水腫：**本藥對水腫的患者必須謹慎投與。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引起或加重水腫情形的報告。自從thiazolidinediones包含pioglitazone，會造成體液滯留，其會加重或導致鬱血性心衰竭。Pioglitazone應小心使用在有水腫風險的病人。病人須被觀察心衰竭的症狀及徵象(包括過度急速的體重增加，呼吸困難及/或水腫)。

**體重增加：**不論是單獨使用或與其它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(見表6)。

目前尚不清楚有關體重上升的機轉，但有可能與體液滯留和脂肪堆積相關。

表6、Pioglitazone雙盲臨床試驗期間-體重相對於基準點之變化

|      | 對照組<br>(安慰劑)                                    | Pioglitazone                                    | Pioglitazone                                    | Pioglitazone                                    |                         |
|------|---|---|---|---|-------------------------|
|      |   | 15 mg   | 30 mg   | 45 mg   |                         |
|      | 中位點<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> 分段值) |                         |
| 單獨療法 | -1.4 (-2.7/0.0)<br>n=256                        | 0.9 (-0.5/3.4)<br>n=79                          | 1.0 (-0.9/3.4)<br>n=188                         | 2.6 (0.2/5.4)<br>n=79                           |                         |
| 合併療法 | -0.5 (-1.8/0.7)<br>n=187                        | 2.0 (0.2/3.2)<br>n=183                          | 3.1 (1.1/5.4)<br>n=528                          | 4.1 (1.8/7.3)<br>n=333                          |                         |
|      | Metformin                                       | -1.4 (-3.2/0.3)<br>n=160                        | N/A   | 0.9 (-0.3/3.2)<br>n=567                         | 1.8 (-0.9/5.0)<br>n=407 |
|      | Insulin   | 0.2 (-1.4/1.4)<br>n=182                         | 2.3 (0.5/4.3)<br>n=190                          | 3.3 (0.9/6.3)<br>n=522                          | 4.1 (1.4/6.8)<br>n=338  |

備註：試驗期間為16到24週

排卵：對具胰島素抵抗而不排卵的停經前婦女，服用thiazolidinedione類藥物(包含pioglitazone)，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，因此建議停經前婦女須採取適當的避孕措施。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。

**血液：**Pioglitazone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，與任何顯著的血液臨床效應無相關。(請參照【不良反應】實驗室異常反應)

**肝功能：**在全世界pioglitazone的臨床試驗中，超過4,500位受試者已接受治療。美國的臨床試驗，有4,700位以上第2型糖尿病患者服用過pioglitazone。其中並無證據顯示有藥物引發肝酶或ALT酵素升高的情形。

在美國之安慰劑對照臨床試驗中，1,526位接受pioglitazone治療患者有4位(0.26%)及接受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pioglitazone治療的患者其ALT值上升為可逆性，且不清楚是否和pioglitazone的治療相關。

於pioglitazone上市後的使用經驗中，曾經接獲肝炎與肝臟酵素≥3倍正常值上限的報告。極少數案例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。

參考其它尚未完成的大型、長期對照臨床試驗結果及上市後臨床大量使用pioglitazone所得的安全資料，建議使用pioglitazone的患者須定期監測肝臟酵素。所有使用pioglitazone之患者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pioglitazone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pioglitazone。

**黃斑部水腫：**在上市後使用經驗報告中，服用pioglitazone或另外的thiazolidinedione的糖尿病患者出現黃斑部水腫情形。有些患者呈現視力模糊或視力減退現象，但有些患者已在例行性眼科檢查診斷出黃斑部水腫。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。Pioglitazone和黃斑部水腫之間是否有因果關係還不知道。糖尿病患者應定期由眼科專家醫師，依照美國糖尿病學會照護標準做眼睛檢查。除此之外，糖尿病患者如發現有任何視覺症狀應立即找眼科醫師處理，不論患者基本用藥或其它體檢結果如何(請參照【不良反應】)。

**骨折：**在第2型糖尿病患者隨機試驗(PROActive)，在平均糖尿病5.5年的追蹤，服用pioglitazone的女性被發現發生骨折發生率為5.1% (44/870) 而使用安慰劑的為2.5% (23/905)。這個差異被發現現研究期間的治療第1年之後及其維持。大部份被觀察到在女性的骨折為非骨質性骨折，包括下肢及遠端上肢。沒有觀察到服用pioglitazone治療的男性1.7% (30/1735) 與安慰劑2.1% (37/1728) 的骨折機率上升。在照護病人時應考慮到骨折的危險，尤其是使用pioglitazone的女性患者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。

**實驗室檢測**

為監測血糖控制和pioglitazone療效，應定期測量空腹血糖及HbA<sub>1c</sub>值。

建議所有患者使用pioglitazone前及治療期間皆須定期於醫療專業人員的臨床判斷下檢測肝臟酵素。(請參照【使用上的注意事項】)一般注意事項：肝功能及【不良反應】實驗室異常反應：Transaminase血液濃度。

**給患者的訊息**

告知患者堅守飲食指示及定期做血糖和HbA<sub>1c</sub>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、呼吸短促或其它心臟衰竭的症狀時，應立即告知醫師。

患者應被告知須在治療前及治療後定期於醫療專業人員的臨床判斷下檢測肝功能。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。

應告知患者每天服用pioglitazone一次。Pioglitazone可飯前或飯後服用，如果當天未服藥，不可隔天加倍服用。

當pioglitazone與胰島素或口服降糖藥物併用時，應對患者及其家屬說明發生低血糖危險性、其症狀和治療及可能誘發的情況。

因具胰島素抵抗而不排卵的停經前婦女，使用pioglitazone (thiazolidinedione類藥物)可能導致恢復排卵增加懷孕的風險，因此建議停經前婦女使用pioglitazone時，須採取適當的避孕措施。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。

**藥物交互作用**

在體內藥物-藥物交互作用的研究中顯示，pioglitazone或許是一個CYP450異構物CYP3A4受抑制之弱的誘導物(請參照【臨床藥理學】代謝及藥物-藥物交互作用)。CYP2C8抑制劑(如gemfibrozil)可明顯提高pioglitazone之AUC，而CYP2C8誘發劑(如rifampin)可明顯降低pioglitazone之AUC。所以，在pioglitazone治療期間，如果要開始或停止使用CYP2C8之抑制劑或誘發劑，糖尿病治療可能須根據臨床反應而改變(請參照【臨床藥理學】藥物-藥物交互作用)。

**致畸性、致突變性及生殖力的損傷**

為期2年的致毒性試驗中，在雄性大鼠的膀胱有發現腫瘤。除此之外，在為期3年的PROActive臨床試驗中，隨機分派到pioglitazone的2,605位病人中有14位(0.54%)、隨機分派到安慰劑的2,633位病人中有5位(0.19%)被診斷出膀胱癌。若排除服用試驗藥物未滿1年即診斷為膀胱癌的患者，則pioglitazone治療組的膀胱癌患者有6例(0.23%)，安慰劑組有2例(0.08%)。試驗完成後，有一大子群的病人額外被觀察最多至10年，且很少額外曝露pioglitazone。在PROActive試驗及追蹤觀察共13年間，膀胱癌發生率在pioglitazone治療組和安慰劑組之間沒有差別(HR=1.00 [95% CI 0.59 - 1.72])。關於曝露pioglitazone的病人，其膀胱癌風險的觀察性研究結果不盡相同，有些沒有發現pioglitazone與膀胱癌風險增加有關，而有些則有。一項在美國進行的為期10年的大型前瞻性觀察世代研究中，發現曾曝露pioglitazone的膀胱癌病人相較於不曾曝露的病人，膀胱癌的風險沒有統計上的顯著增加(HR=1.06 [ 95% CI 0.89 - 1.26 ] )。一項用英國資料進行的回溯性世代研

究中，曾發現曝露pioglitazone與膀胱癌有統計上的顯著相關(HR=1.63 [95% CI 1.22 - 2.19])。在一些研究中沒有發現pioglitazone的累積劑量或累積曝露時間與膀胱癌的相關性，包括這個在美國的10年觀察性研究，然而在其它研究則有。因這些研究和其它研究固有的限制及不一致的結果故無法確定切解讀觀察資料。

Pioglitazone可能與膀胱腫瘤的風險增加有關。現有資料不足以判定pioglitazone是否為泌尿道膀胱癌之促癌因子。因此，本藥不適用於進行性膀胱癌患者；曾有膀胱癌病史的患者，則應權衡本藥控制血糖的效益與癌症復發的未知風險。

以雄性及雌性大鼠進行2年致毒性試驗，其口服劑量高達63mg/kg (以mg/m<sup>2</sup>換算，約為人體最大口服建議劑量45mg的14倍)，除了膀胱之外並沒有在其它器官發現藥物引起的腫瘤。當投與劑量為4mg/kg/day以上時(以mg/m<sup>2</sup>換算，相當於人體最大口服建議劑量)，於雄鼠發現良性及/或惡性的過速細胞贅瘤，這在雄鼠的發現和人體的關連性並不清楚。另一為期2年以雄性及雌性小鼠進行的致毒性試驗，其口服劑量高達100mg/kg/day (以mg/m<sup>2</sup>換算，約為人體最大口服建議劑量的11倍)，在各器官中並沒有發現藥物所引發之腫瘤。

在前瞻性尿液細胞學評估的臨床試驗中，1,800位以上患者服用pioglitazone長達1年，並未鑑定出膀胱腫瘤的新病例。在二項3年的研究中，pioglitazone與安慰劑或glyburid比較下，服用pioglitazone比率為16/3656 (0.44%)，與無使用pioglitazone相比，其有膀胱腫瘤的比率為5/3679 (0.14%)與沒有使用pioglitazone。在排除病人已經在1年內被診斷為膀胱癌後，有6個個案(0.16%)是使用pioglitazone，有2個(0.05%)是使用安慰劑。

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/Xprt)、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，顯示pioglitazone HCl並無致突變性。

授與交配及受孕前後之雄性及雌性大鼠口服劑量高達40mg/kg/day的pioglitazone HCl(以mg/m<sup>2</sup>換算，約為人體最大口服建議劑量的9倍)，並未發現影響生殖力之副作用。

**動物毒理學**

每天投與口服的pioglitazone HCl給小鼠(100mg/Kg)、大鼠(4mg/Kg及更高劑量)與狗(3mg/Kg)，曾發現有這些動物有心臟肥大的現象(以mg/m<sup>2</sup>換算，投與小鼠、大鼠及狗的劑量，分別約為人體最大口服建議劑量的11倍、1倍及2倍)。在一個持續1年的大鼠試驗中，口服劑量達到160mg/kg/day (以mg/m<sup>2</sup>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之早期死亡。於一個13週的試驗，口服投與猴子8.9mg/Kg及更高的劑量(以mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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。

**對妊娠的影響**

孕婦用藥危險等級為C級。在器官形成時期，投與大鼠80mg/Kg或投與兔子160 mg/Kg的口服劑量，發現pioglitazone並無致畸胎性(以mg/m<sup>2</sup>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/day或更高劑量(以mg/m<sup>2</sup>換算，約為人體最大口服建議劑量的10倍)，發現有延遲分娩及胎產毒性(embryotoxicity)的現象(由植入後流產增加、發育延遲及胎兒體重減輕可證明)。於大鼠的後代中並未發現有功能或行為方面的毒性。對兔子口服投與160mg/kg (以mg/m<sup>2</sup>換算，約為人體最大口服建議劑量的40倍)發現有胎產毒性。在妊娠後期及哺乳期對大鼠投與10mg/kg或更高劑量時(以mg/m<sup>2</sup>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pioglitazone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，因此大部份專家建議，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。

**對哺乳的影響**

Pioglitazone會移行至哺乳大量的乳汁中，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pioglitazone不適合用於正在哺乳的婦女。

**對小兒的投與**

Pioglitazone對小兒安全性及效用尚未確立。

**對高齡患者的投與**

在pioglitazone的安慰劑對照臨床試驗中，將近500位患者年紀為65歲或以上，這些高齡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

超過8,500個第2型糖尿病病人以隨機、雙盲、控制的臨床試驗。這PROActive臨床試驗中包含2,605名使用pioglitazone的高危險性第2型糖尿病患者。超過6,000名病人已經治療超過6個月或更久的時間且超過4,500名病人已經治療1年或更久。超過3,000名病人已經接受治療至少2年。表7為pioglitazone單獨療法，每天一次，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7、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sulfonylureas、metformin或insulin時，大部份臨床不良反應的發生率相類似。Pioglitazone與insulin併用時，水腫的發生率高於單獨使用insulin。

在一項為期16週，以安慰劑為對照組的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7位接受利尿劑來改善上述症狀。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，在安慰劑組為2.8%，pioglitazone組為3.3%，二組相類似。

在有對照組，不論是併用sulfonylurea或insulin治療的研究中，曾有似乎與劑量有關的輕到中度低血糖的報告(請參照【使用上的注意事項】一般注意事項：低血糖)。在美國雙盲試驗研究中，接受pioglitazone併用sulfonylurea、metformin或insulin治療的患者，報告發生貧血的比率 ≤ 2% (請參照【使用上的注意事項】一般注意事項：血液)。

在單獨療法的試驗中，pioglitazone組(劑量從7.5mg到45mg)與安慰劑組發生水腫的報告分別為4.8%及1.2%。在合併療法的試驗中，pioglitazone併用sulfonylureas組與單獨使用sulfonylureas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%，大部份屬輕度或中度水腫。(請參照【使用上的注意事項】一般注意事項：水腫)

在16週的insulin與pioglitazone併用療法臨床試驗中，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】心臟衰竭或其它心臟作用)

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

在PROActive研究中，有5,238位之前有大血管病史的第2型糖尿病病人，在標準的治療照護之下，逐漸服用增加劑量達最大劑量45mg的pioglitazone (n=2605)或安慰劑(n=2633)。大多數的個案(95%)都正服用心血管疾病的藥物(β-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、阿司匹林、statins及fibrates降血脂藥物)。病人的平均年齡為61.8歲，平均糖尿病年齡為9.5年，平均HbA<sub>1c</sub>為8.1%。平均追蹤期間為34.5個月。這個試驗主要目的目的是研究pioglitazone對於死亡率及高危險性大血管疾病的第2型糖尿病病人在大血管死亡率的情形。這主要的變態是指最先到任何一項心血管總和指標的時間(見下表8)。雖然pioglitazone及安慰劑在這些總和指標的3年首次發生率上並無特別的統計差異，但是pioglitazone組的死亡率或大血管事件並無增加。

表8、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) |      | Pioglitazone (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      | 572            | 900  | 514                     | 803  |
| 全因死亡      | 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   | 9                       | 28   |
| 腿部血管繞道術   | 57             | 92   | 71                      | 115  |

上市後報告也接獲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(請參照【使用上的注意事項】一般注意事項：黃斑部水腫)。

**實驗室異常反應**

**血液學：**Pioglitazone可能造成血紅素及血球比容降低。血紅素及血球比容因pioglitazone而下降的程度似乎與pioglitazone的劑量有關。綜合所有的臨床試驗，pioglitazone治療的患者血紅素平均降低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，與任何顯著的血液臨床效應甚少關連。

**Transaminase血清濃度：**美國所有pioglitazone臨床試驗中，4,780位pioglitazone治療患者有14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bilirubin、AST、ALT、alkaline phosphatase及GGT平均值均有下降的情況。在美國僅有不到0.9%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，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】一般注意事項：肝功能)。

**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creatin phosphokinase (CPK)值升高的現象。其中6位患者發生有單一、獨立CPK值大於10倍正常值上限(2,150 - 11,400 IU/L)。其中的9位仍繼續接受pioglitazone，有2位患者於CPK值升高時已完成試驗，另有1位患者因CPK值升高而停止治療。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pioglitazone的相關性仍未確定。

**【服藥過量】**依文獻記載

在對照性臨床試驗中，曾報告有一個服用pioglitazone過量的案例。一位男性患者有每天服用120mg連續4日，接著每天服用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狀及徵兆，提供適當的治療。

**【包裝】**2-1000錠鋁箔盒裝、塑膠膠裝。

**【儲存】**儲存於25°C以下乾燥環境。

委託者：壹碩生技醫藥股份有限公司  
地 址：臺北市南京東路二段206號3樓之3  
製造廠：羅得化學製藥股份有限公司  
地 址：臺中市大甲區東西七路一段65號

P-Anxotos 15/30-03

## Pioglitazone 病人用藥須知

安索糖錠 15毫克/30毫克

Anxotos Tablets 15mg/30mg

- 一、服用本藥品前，請先仔細閱讀此病人用藥須知。並請保存好此病人用藥須知，因為您可能需要再次閱讀。
- 二、請遵循醫囑服用此藥品。
- 三、本藥品只限您服用，請勿給予他人服用，即使他們有和您相同的症狀。
- 四、各種藥品皆有發生不良反應之風險，然而藥品是以治療疾病為目的，不要因為害怕藥品之風險，而延誤疾病治療。如對治療方式有疑問，建議與醫師討論。
- 五、如果您產生副作用或副作用變得更加嚴重，請告知您的醫師。包括在此病人用藥須知中未列出的副作用。
- 六、本用藥須知未包含該藥品所有風險，亦無法取代醫師對病情的診斷或治療。如有疑問，請參閱藥品仿單(說明書)，或詢問醫師或藥師。

**本藥是處方藥品**

本藥是處方藥品，用來改善第2型糖尿病成人患者的血糖控制。

**如果您有下列情況，不應該服用本藥品，並請與您的醫師討論：**

1. 重度心臟衰竭。
2. 對本藥品的任一成分過敏。

**使用本藥品前，我如有下列情形，應告知醫師：**

1. **心臟衰竭。**
2. **第一型(幼年型)糖尿病或糖尿病酮酸中毒。**
3. **患有眼睛後方腫脹的糖尿病眼疾(黃斑水腫)。**
4. **肝功能問題。**
5. **已懷孕或計劃懷孕。但目前不清楚該藥品是否會傷害胎兒。**請與醫師討論懷孕期間控制血糖的最佳方式。
6. **尚未進入更年期，卻已經停經或經期不規律的女性。**該藥品可能會增加懷孕的機會，請與醫師討論適當的避孕措施。
7. **正在餵哺母乳，或計劃餵哺母乳。**但目前不清楚該藥品是否會進入乳汁或傷害嬰兒。請與醫師討論於哺乳期間控制血糖的最佳方式。
8. **服用的所有藥物及膳食錠狀食品，**包括處方藥、非處方藥、中藥和維生素。該藥品可能與您正在服用的藥品或食品產生交互作用，您可能必須調整該藥品或其他藥品之劑量。

**服用本藥品可能產生下列副作用，如果您有下列症狀，請立即回診。**

1. **心臟問題惡化：**症狀如水腫或體液滯留(尤其是腳踝或腿部)、喘不過氣或呼吸困難(尤其是躺下時)、體重異常速增、不尋常的疲倦。
2. **肝功能問題：**症狀如噁心、嘔吐、胃痛、食慾不振、不明原因的疲倦、尿色變深、皮膚或眼白泛黃。
3. **骨折：**通常發生在女性的小腿、腳和遠端較低位置的手臂、手腕。
4. **膀胱痛：**症狀如尿液中有血或帶紅色、排尿的頻率增加、小便疼痛。若您正在接受膀胱癌之治療，請勿服用本藥。
5. **低血糖：**若用餐時間不正常，或同時使用其他降血糖藥，或有其他健康問題，都可能會出現低血糖症狀，包括胸悶、頭暈、顫抖、飢餓感。
6. **糖尿病眼疾(黃斑水腫)：**可能發生視覺變化。
7. **尚未進入更年期但經期混亂之婦女：**混亂您的婦女，可能增加懷孕的機率。

**其他資訊**

如有藥品安全方面的疑慮請諮詢壹碩生技醫藥股份有限公司，諮詢專線：02-2504-2121。如果您懷疑發生與藥品相關的不良反應，請盡快諮詢醫藥專業人員，並通報全國藥物不良反應通報中心(電話：02-2396-0100；傳真：02-2358-4100；網站：http://adr.fda.gov.tw)。

**版本日期：107年9月**