365mm

41mm

520mm

Code Area

愛妥糖®錠15公絲 · 30公絲

アクトス®錠15 · 30

ACTOS® Tablets 15mg · 30mg

“ 健喬信元醫藥生技股份有限公司 ”

(pioglitazone hydrochloride) Tablets

衛部藥製字第 061860 號 (15 公絲)
衛部藥製字第 061861 號 (30 公絲)
前次修訂：2024 年 07 月
修訂：2025 年 02 月

警語：

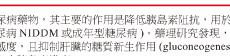
(一)Thiazolidinediones 類藥品，包括藥品成分 (Rosiglitazone、Pioglitazone)，在某些病人族群有導致或加重其充血性心衰竭之嚴重不良反應。病人一開始使用藥品名稱治療或增加治療劑量時，必須謹慎觀察病人是否有心臟衰竭之徵候 (包括快速體重增加、呼吸困難、和 / 或水腫)，倘若有發展出這些症狀，應該依據現行標準治療心臟衰竭，進一步考慮停止該藥品或降低治療劑量。

(二)ACTOS 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。

ACTOS® 是一種口服抗糖尿病藥物，其主要的作用是降低胰島素抵抗，用於治療第 2 型糖尿病 (則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)。ACTOS® 改善血糖的控制，同時降低血中胰島素濃度。

【 物理化學性質 】

Pioglitazone :(±)-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)、雙胍類藥物 (metformin) 或 α-- 葡萄糖抑制劑類 (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，以消旋混合物 (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 $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$，分子量為 392.90，可溶於 N,N•dimethyl•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。

ACTOS® 口服錠劑含 15 mg、30 mg 的 pioglitazone，並以羥甲基纖維素鈣 (Carmellose Calcium)、羥丙基纖維素 (Hydroxypropylcellulose)、硬脂酸鎂 (Magnesium Stearate)、和乳糖 (Lactos) 等為賦形劑。

【 臨床藥理學 】

作用機轉

ACTOS® 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 proliferatoractivated receptor-gamma (PPARγ) 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 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的轉錄。

在雙尿病動物模式中，pioglitazone 能降低類似第 2 型糖尿病之血血糖、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

服用每日一次的劑量後，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。在健康白願者及罹患第 2 型糖尿病病人的身上，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 15 mg 及 30 mg 的劑量，pioglitazone 及總 pioglitazone 之血清最大濃度 (C_{max})、曲線下面積 (AUC) 及血清最低濃度 (C_{min}) 是成比例增加的。而在每日 60 mg 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%)。

代謝：

Pioglitazone 主要是經氫氧化並氧化來代謝，其代謝產物有部份會轉換成尿甘酸 (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。在穩定期時，不論是健康自願者或第 2 型糖尿病病人，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 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。體內試驗，則曾進行過 pioglitazone 與 P450 抑制劑及受質併用的研究 (請參閱【使用上的注意事項】之藥物交互作用)。由投與 ACTOS® 病人尿中測得的 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腸汁，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 的腎清率 (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) 的病人和正常人比較，其 pioglitazone、M-II 及 M-IV 之血中半衰期並無改變。所以對腎功能異常的病人不建議調整劑量。(請參照【用法，用量】)。

肝功能不全者：

和正常人比較，肝功能損害 (Child-Pugh Grade B/C) 的病人，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。ACTOS® 療法不建議使用於臨床症狀明顯的活動性肝病病人或血清中 Transaminase (ALT) 值超過 2.5 倍正常值上限的病人 (請參照【使用上的注意事項】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者並無顯著不同，但曲線下面積稍高及半衰期也稍長。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，ACTOS® 皆能改善男性及女性的血糖控制。臨床試驗的對照紅中發現，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%)。由於每位病人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 ACTOS® 45 mg 一天一次，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 ACTOS® (每天服用一次 45 mg) 與一種口服避孕藥 (每天服用一次 1 mg norethindrone 及 0.035 mg 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 ACTOS® 一天一次和 60 mg Fexofenadine 一天二次 7 天，並不會對 Pioglitazone 的藥動學特性有顯著的影響，ACTOS® 對 Fexofenadine 藥動學特性不會有顯著的影響。

Glipizide：併用 ACTOS® 和 5 mg Glipizide 一天一次 7 天，不會改變 Glipizide 穩定期的藥動學特性。

Digoxin：併用 ACTOS® 和 0.25 mg Digoxin 一天一次 7 天，不會改變 Digoxin 穩定期的藥動學特性。

Warfarin：併用 ACTOS® 和 Warfarin 一起使用 7 天，不會改變 Warfarin 穩定期的藥動學特性，把 ACTOS® 給予正在接受長期 Warfarin 治療的病人時，ACTOS® 對前凝血酶時間沒有臨床上顯著的影響。

Metformin：在使用 ACTOS® 7 天之後，併用 ACTOS® 和單一劑量 1000 mg 之 Metfrmin，不會改變單一劑量 Metformin 的藥動學特性。

Midazolam：在使用 15 天的 ACTOS® 之後，接著投予單一劑量 7.5 mg 的 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：在投予 ACTOS® 的 7 天期間內，同時有 4 天或 7 天的時間也投予 Ranitidine 一天二次，對 Pioglitazone 的藥動學特性都不會有顯著影響，ACTOS® 對 Ranitidine 藥動學特性不會產生臨床顯著之影響。

Nifedipine ER：讓男性與女性自願受試者在使用 ACTOS® 的 7 天期間，同時投與 30 mg Nifedipine ER 一天一次共 4 天，會造成未改變的 Nifedipine 之血中尖峰濃度最小均方值 (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 ACTOS® 和 Ketoconazole 200 mg 一天二次共 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 ACTOS® 和 Atorvastatin calcium (LIPITOR®) 80 mg 一天一次共 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：ACTOS® 一天一次和 Theophylline 400 mg 一天二次一起使用 7 天，對這兩種藥物的藥動學特性並不會有影響。

Topiramate：當 pioglitazone 與 topiramate 併用時，腹痛到 pioglitazone 及其活性代謝物的暴露量減少，這對臨床上的影響仍不清楚，然而，當 ACTOS® 與 topiramate 同時服用時，應留意病人適當的血糖控制。

Cytochrome P450：見注意事項

Gemfibrozil：Gemfibrozil (口服每天二次每次 600 mg) 為一種 CYP2C8 抑制劑，與 pioglitazone (口服 30 mg) 共同投於已接受 gemfibrozil (口服每天二次每次 600 mg) 治療過 5 天之 10 位健康志願者，結果其 pioglitazone 暴露 (AUC_{0-24}) 為無 gemfibrozil 存在下 pioglitazone 暴露之 226% (見注意事項)。

Rifampin：Rifampin (口服每天一次每次 600 mg) 為一種 CYP2C8 誘發劑，與 pioglitazone (口服 30 mg) 共同投於已接受 rifampin (口服每天一次每次 600 mg) 治療過 5 天之 10 位健康志願者，結果 pioglitazone 之 AUC 降低 54% (見注意事項)。

藥效動力學與臨床效用

臨床研究顯示 ACTOS® 能改善胰島素阻抗病人的胰島素敏感度。ACTOS® 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衡的葡萄糖恆定 (homeostasis)。對第 2 型糖尿病病人，ACTOS® 降低胰島素抗性，而使血糖降低，血漿中胰島素濃度及 HbA_{1c} 降低。根據一個開放性的延伸試驗結果顯示，ACTOS® 降低血中葡萄糖效應可持續至少一年。在對照臨床試驗中，ACTOS® 和 sulfonylurea、metformin 或 insulin 併用，對血糖的控制具有相加效果。

ACTOS® 的臨床試驗亦包含血脂質異常的病人，整體看來，病人使用 ACTOS® 可降低三酸甘油酯，增加高密度脂蛋白膽固醇 (HDL)，但對低密度脂蛋白膽固醇 (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，15 mg、30 mg 及 45 mg ACTOS® 組之平均三酸甘油酯皆降低，而安慰劑組則增加；ACTOS® 組病人平均之高密度脂蛋白膽固醇 (HDL) 的量與安慰劑組比較有顯著地增加；與安慰劑組比較，ACTOS® 組病人的低密度脂蛋白 (LDL) 及總膽固醇則沒有顯著差異 (表 1)。

表 1　在 26 週、不同劑量、安慰劑車藥療法之對照試驗中的血脂變化

	安慰劑	ACTOS® 15 mg 每日一次	ACTOS® 30 mg 每日一次	ACTOS® 45 mg 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
相對基準點改變的百分比 (調整後的平均 *)	4.8%	-9.0%†	-9.6%†	-9.3%†
高密度膽固醇 (mg/dL)	N=79	N=79	N=83	N=77
基準點 (平均)	41.7	40.4	40.8	40.7
相對基準點改變的百分比 (調整後的平均 *)	8.1%	14.1%†	12.2%	19.1%†
低密度膽固醇 (mg/dL)	N=65	N=63	N=74	N=62
基準點 (平均)	138.8	131.9	135.6	126.8
相對基準點改變的百分比 (調整後的平均 *)	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
相對基準點改變的百分比 (調整後的平均 *)	4.4%	4.6%	3.3%	6.4%

*Adjusted for baseline, pooled center, and pooled center by treatment interaction
†p<0.05 vs. 安慰劑

在另外 2 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% 而高密度脂蛋膽 (HDL) 增加了 6%~13%。類似的結果亦可見於 ACTOS® 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 ACTOS® 組顯示亦可降低三酸甘油酯。在 ACTOS® 15 mg 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 ACTOS® 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 3 個隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗，為期 16~26 週，目的為評估以 ACTOS® 為單獨療法對第 2 型糖尿病病人的療效，共計治療 865 位病人，ACTOS® 的最高劑量至 45 mg 或安慰劑每日一次。

在 26 週的不同劑量試驗中，408 位第 2 型糖尿病病人隨機分配到每日服用一次 7.5 mg、15 mg、30 mg 或 45 mg ACTOS® 或安慰劑。任何先前服用的抗糖尿病藥物皆須於進變入盲試驗期的 8 週前停藥。服用 15 mg、30 mg 及 45 mg ACTOS® 組相較於安慰劑組，均顯著改善 HbA_{1c} 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_{1c} 在不同時間的變化。

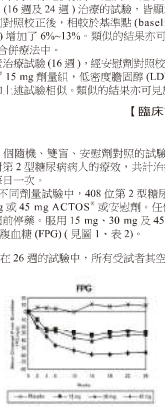


表 2 顯示所有受試者的 HbA_{1c} 和空腹血糖值。

表 2　在 26 週的不同劑量、安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑	ACTOS® 15 mg 每日一次	ACTOS® 30 mg 每日一次	ACTOS® 45 mg 每日一次
所有受試者				
HbA_{1c} (%)	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
相對基準點的改變 (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病人 (31%) 及參與試驗前已服用過抗糖尿病藥物的病人 (69%)，這方面的數據列於表 3 中。所有的病人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病人，在篩選期間或 HbA_{1c} 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病人，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_{1c} 和空腹血糖值升高，雖然大部分已服藥的病人在接受 ACTOS® 治療後，其 HbA_{1c} 和空腹血糖值皆從基準點下降，但許多病人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換 ACTOS® 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	ACTOS® 15 mg 每日一次	ACTOS® 30 mg 每日一次	ACTOS® 45 mg 每日一次
從未使用過抗糖尿病藥物的受試者				
HbA_{1c} (%)	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
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
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
已服用過其他抗糖尿病藥物的受試者				
HbA_{1c} (%)	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
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
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 型糖尿病病人隨機分配到 2 組強劑劑量調整的 ACTOS® 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 ACTOS® 組服用的起始劑量為 7.5 mg 每日一次，4 週後，劑量增加為 15 mg 每日一次；再過 4 週，劑量增至 30 mg 每日一次，維持此劑量至試驗結束 (16 週)。第二組 ACTOS® 治療組，服用每日一次的起始劑量為 15 mg，以前述方式將 ACTOS® 劑量增加為 30 mg 及 45 mg。上述 ACTOS 治療方式，實驗結束時與安慰劑組比較，顯著改善 HbA_{1c} 和空腹血糖值，且具統計上的意義 (見表 4)。

表 4　在 24 週的強劑劑量調整、安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑	ACTOS® 30 mg* 每日一次	ACTOS® 45 mg* 每日一次
所有受試者			
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 †)	8	-44	-50
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)		-62*	-68*

* 強劑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病人 (24%)，於篩選期平均 HbA_{1c} 值為 10.1%，平均空腹血糖值為 238 mg/dL。基準點的 HbA_{1c} 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 ACTOS® 劑量漸增的方式至最終劑量為 30 mg 及 45 mg 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 63 mg/ dL 及 95 mg/dL。對於已服用抗糖尿病藥物的病人 (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 216 mg/dL。基準點的平均 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 ACTOS® 劑量漸增的方式至最終劑量為 30 mg 及 45 mg 者，其 HbA_{1c} 值平均各降低 1.3% 及 1.4%，而空腹血糖值平均則各降低 55 mg/ dL 及 60 mg/dL。對很多曾服藥的病人來說，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 型糖尿病病人被隨機分配至 30 mg ACTOS® 組或安慰劑組每日服藥一次。任何其他的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 30 mg ACTOS® 組相較於安慰劑組，顯著改善 HbA_{1c} 和空腹血糖值，且具統計上意義。(表 5)

表 5　在 16 週的安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑	ACTOS® 30 mg 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病人 (40%)，於篩選期平均 HbA_{1c} 值為 10.3%，平均空腹血糖值為 240 mg/dL。基準點的平均 HbA_{1c} 值為 10.4%，平均空腹血糖值為 254 mg/dL。相較於安慰劑組，服用 ACTOS® 30 mg 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病人 (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 216 mg/dL。基準點的平均 HbA_{1c} 值為 10.6%，平均空腹血糖值為 287 mg/dL。相較於安慰劑組，服用 ACTOS® 30 mg 組其 HbA_{1c} 值平均降低 1.3%，空腹血糖值平均降低 46 mg/dL。對很多曾服藥的病人來說，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。

合併療法

有二個 16 週、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗及二個 24 週、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，對日前以 metformin、sulfonylurea 或 insulin 治療仍未能適當控制血糖的第 2 型糖尿病病人 (HbA_{1c}≥8%)，評估 ACTOS® 對其血糖控制的效果。病人先部治療糖尿病的方法可為單獨療法或合併療法。

ACTOS® 併用 sulfonylurea 的臨床試驗

有二個 ACTOS® 併用 sulfonylurea 的臨床試驗。二個試驗均包含單獨服用 sulfonylurea 或合併其他抗糖尿病藥物治療的第 2 型糖尿病病人。所有其他的抗糖尿病藥物均於開始試驗前停藥。在第一個合併療法試驗中，560 名病人被隨機分配到每日一次的 ACTOS® 15 mg、30 mg 組或安慰劑組，再加上原使用的 sulfonylurea 療法，共計進行 16 週的臨床試驗。於 16 週時，與安慰劑組比較，ACTOS® 併用 sulfonylurea 療法使 ACTOS® 15 mg 組及 ACTOS 30 mg 組的平均 HbA_{1c} 顯著降低 0.9% 及 1.3%。相較於安慰劑組，ACTOS® 15 mg 組及 ACTOS® 30 mg 組空腹血糖值平均分別降低 39 mg/dL 及 58 mg/dL。

在第二個合併療法試驗中，720 名病人被隨機分配到每日一次的 ACTOS® 30 mg、45 mg 組加上原使用的 sulfonylurea 療法，共計進行 24 週的臨床試驗。在 24 週時，30 mg 及 45 mg 組由基準點的 HbA_{1c} 平均減少值，分別為 1.55% 及 1.67%，由基準點的空腹血糖平均減少值分別為 51.5 mg/dL 及 56.1 mg/dL。無論病人服用的是低、中或高劑量的 sulfonylurea (<50%、50% 或 >50%) 的每日最大建議劑量)，ACTOS® 和 sulfonylurea 併用的療效非常顯著。

ACTOS® 併用 metformin 的臨床試驗

有二個 ACTOS® 併用 metformin 的臨床試驗。二個試驗均包含單獨服用 metformin 或合併其他抗糖尿病藥物治療的第 2 型糖尿病病人。所有其他的抗糖尿病藥物均於開始試驗前停藥。在第一個合併療法試驗，328 名病人被隨機分配到每日一次 ACTOS® 30 mg 組或安慰劑組，再加上原使用的 metformin 療法，共計進行 16 週的臨床試驗。在 16 週時，相較於安慰劑組，ACTOS® 併用 metformin 療法使平均 HbA_{1c} 顯著降低 0.8%，平均空腹血糖顯著降低 38 mg/dL。

在第二個合併療法試驗，827 名病人被隨機分配到每日一次的 ACTOS® 30 mg 或 45 mg 組加上原使用的 metformin 療法，共計進行 24 週的臨床試驗。於 24 週時，30 mg 及 45 mg 組由基準點的 HbA_{1c} 平均減少值，分別為 0.80% 及 1.01%，由基準點的空腹血糖平均減少值分別為 38.2 mg/dL 及 50.7 mg/dL。無論病人服用的是較低或較高劑量的 metformin (每日 <2000 mg 或 ≥2000 mg)，ACTOS® 和 metformin 併用的療效非常顯著。

ACTOS® 併用胰島素的臨床試驗

有二個 ACTOS® 併用胰島素的臨床試驗。二個試驗均包含單獨使用胰島素或合併其他抗糖尿病藥物治療的第 2 型糖尿病病人。所有其他的抗糖尿病藥物均於開始試驗前停藥。在第一個合併療法試驗中，566 名平均每天接受 60.5 單位 (中位數) 胰島素的病人被隨機分配到每日一次的 ACTOS® 15 mg、30 mg 組或安慰劑組，再加上原使用的胰島素療法，共計進行 16 週的臨床試驗。於 16 週時，相較於安慰劑組，加上 ACTOS® 的胰島素合併治療明顯地同時降低平均 HbA_{1c} (ACTOS® 15 mg 組 0.7%，ACTOS® 30 mg 組 1.0%) 及空腹血糖值 (ACTOS® 15 mg 組 35 mg/dL，ACTOS® 30 mg 組 49 mg/dL)。

在第二個合併療法試驗中，690 名病人被隨機分配到每日一次的 ACTOS® 30 mg 或 45 mg 組，再加上原使用的胰島素療法，共計進行 24 週的臨床試驗。於 24 週時，30 mg 及 45 mg 組由基準點的 HbA_{1c} 平均減少值分別為 1.17% 及 1.46%，由基準點的空腹血糖平均減少值分別為 31.9 mg/dL 及 45.8 mg/dL。伴隨著血糖控制的情況獲得改善，30 mg 及 45 mg 組每天需要使用的胰島素劑量相較於基準點分別顯著減少 6.0% 及 9.4%。不論病人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)，ACTOS® 和胰島素的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

ACTOS® 輔以飲食及運動來改善第二型糖尿病病人之血糖控制；ACTOS® 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；ACTOS® 可以與 sulfonylurea、metformin 或 insulin 併用做合併療法。控制第二型糖尿病還必須包括營養學指導、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，在保持治療藥物的療效時亦同樣重要。

【 禁忌 】

第三級和第四級心臟衰竭病人為 ACTOS 使用禁忌之確立，是為紐約心臟協會所訂定的。(請見仿單正面警語)。

對本藥的成份曾發生藥物過敏的病人。

【 警語 】

心臟衰竭或其他心臟作用

ACTOS® 和其他的 thiazolidinediones 類似，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。病人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產生，則應根據目前的照護標準來進理心衰竭。而且，必須考慮到停止使用或降低 ACTOS® 的劑量 (請見黑框警語)。由於紐約心臟協會訂定的第三級及第四級心臟衰竭病人未參與 ACTOS® 臨床試驗，故 ACTOS® 不建議使用於此類病人。(請參照仿單正面警語與警語)

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 型糖尿病病人，分別併用 ACTOS® 15 mg、30 mg 或安慰劑。此試驗含長期罹患糖尿病病人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%)、

Customer Approval：_____

365mm

520mm

感網膜病變 (13.1%)、心肌梗塞 (8.8%)、血管疾病 (6.4%)、心絞痛 (4.4%)、中風和 / 或腦 時性缺血 (4.1%) 及充血性心衰竭 (2.3%)。在此試驗中，191 位接受 ACTOS® 15 mg 併用 insulin 的病人中有 2 位 (1.1%) 以及 188 位接受 ACTOS® 30 mg 併用 insulin 的病人中有 2 位 (1.1%)，發現有充血性心衰竭，而在 187 位單獨使用 insulin 的病人中並未發現。這 4 位 病人曾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。 在一萬為期 24 週，ACTOS® 與購異素併用的試驗對照研究中，0.3% (1/345) 使用 30 mg 的 病人以及 0.8% (3/345) 使 45 mg 的病人，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 ACTOS® 與 insulin 併用會增加充血性心衰竭的危險性。 所於第二型糖尿病伴有充血性心臟衰竭 (攻擊功能障礙)。

在一個為期 24 週的上市後藥物安全性研究中，比較雙氯酚酸鈉劑不良 (基準組的平均 HbA$_{1c}$ 為 8.8%) 且伴有糖尿病的心臟協會訂定的第二級和第三級衰竭及充血型射出率小於 40% (基準組的平均射出率為 30%) 的病人，使用 ACTOS® (262 位) 及 glyburide (256 位) 的情形。 在整個研究期間，使用 ACTOS® 的病人有 9.9% 被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% 被告住院過夜。治療並發率 6 個月時出現並再 ACTOS® 有關的不良事件在使用兩組劑量類別第及年齡超過 64 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 ACTOS® 治療第二型糖尿病且伴有冠狀性心臟衰竭 (紐約心臟協會第二級) 的病人時，一 開始應給予最低的有效劑量。如果之後需要再逐步增加，最好治療期月每兩週漸增加劑量， 同時應小心監測病人的體重增加情形、水腫或充血性心臟衰竭惡化的徵象及症狀。

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

在 PROactive 研究中，5238 位有大血管疾病的第二型糖尿病病人，在經準的治療照護之 上，選擇服用增加劑量至一天 45 mg 的 ACTOS® (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 ACTOS® 為 1.5% (n=40)，在使用安慰劑的病 人為 1.4% (n=37)。以病人使用隨意非劑量標準法為基準時，使用 ACTOS® 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 類別療法為 基準線，使用 ACTOS® 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】

一般注意事項

ACTOS® 武藥會讓流體產生保留現象，導致或惡化高血糖的作用，因此，不應使用於第 1 型糖 尿病病人或用來治療糖尿病酮酸血症。

低血糖：當病人合併使用 ACTOS® 和購異素或其他口服降糖藥物時，可能有低血糖發生的 危險，因此可能須要調低合併用藥的劑量。

心血管：在美國之安慰劑控臨床試驗中，並不包含經約心臟協會 (NYHA) 訂定的第三級 及第四級心臟衰竭病人，無論是單獨使用 ACTOS® 或是 ACTOS® 併用 sulfonylureas 或 metformin 的病人，相較於安慰劑組，皆沒有增加因為血管栓塞導張引起的嚴重心臟不良反 應報告。在 ACTOS® 併用 insulin 的臨床實驗中，心臟貧血心臟疾病病史的病人發現有充血 性心衰竭 (請參閱 【警語】)。由於第三級及第四級心臟衰竭病人未參與 ACTOS® 臨床試驗， 故 ACTOS® 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病人。在 ACTOS® 上 市後之使用經驗中，無論是有或無心臟疾病的病人，曾有充血性心衰竭的報告。

水腫：本藥對水腫的病人必須謹慎投藥。在所有美國的臨床試驗中，ACTOS® 組發生水腫 的頻率多於安慰劑組 (請參閱 【不良反應 】)。ACTOS® 上市後，亦曾接獲服用 ACTOS® 引 起或加重水腫情形的報告。自從 Thiazolidinediones 包含 ACTOS®，會造成體液滯留，其會 加重或導致罹患性心衰竭。ACTOS® 應小心使用在有心衰竭風險的病人，病人須給觀察心 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他糖尿病藥劑組合併使用，病人的體重會隨 ACTOS® 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，但有可能與體液滯留和脂 肪堆積相關。

表 6　ACTOS® 雙盲臨床試驗期間 - 體重相對於基準點之變化

		對照組 (安慰劑)	ACTOS® 15 mg	ACTOS® 30 mg	ACTOS® 45 mg
		中位數 (25th/75th 分段值)	中位數 (25th/75th 分段值)	中位數 (25th/75th 分段值)	中位數 (25th/75th 分段值)
單藥療法		-1.4 (-2.7;00) n=256	0.9 (-0.5;3.4) n=79	1.0 (-0.9;3.4) n=79	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/A	0.9 (-0.3;3.2) n=567	1.8 (-0.9;5.0) n=407
	Insulin	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

備註：試驗期間為 16 到 24 週

血液：ACTOS® 可能導成血紅素及血球比容的降低。藉括所有的臨床試驗，ACTOS® 治療 的病人，其血紅素平均降低 2%~4%。這種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，與任何顯著的血液損失效應平有關連。(請參閱 【不 良反應 】之實驗室異常反應)。

肝功能：在全世界 ACTOS® 的臨床試驗中，超過 4500 位受試者已接受治療。美國的臨床試 驗，有 4700 位以上第 2 型糖尿病病人服用過 ACTOS®。其中並無證據顯示有藥物引發肝毒 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 ACTOS® 治療病人有 4 位 (0.26%) 及接受 793 位安慰劑治療病人有 2 位 (0.25%) 發生 ALT 值≥ 3 倍正常值上限。接受本藥治療的病人 其 ALT 值上升為可逆性，且不清楚是否和 ACTOS® 的治療相關。

於 ACTOS® 上市後的使用經驗中，曾經報告肝炎與肝臟酵素 ≥ 3 倍正常值上限的報告。極少 數案例同時伴隨或未引起死亡的肝臟衰竭為報告。然而其因果關係仍未確定。

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 ACTOS® 所得的 安全資料，建議使用 ACTOS® 的病人須定期監測肝臟酵素。所有使用 ACTOS® 之病人應於 治療前接受血清 ALT (alanine transaminase) 檢驗，用藥後定期於醫療專業人員的臨床判 斷下接受檢測。同時，若病人有肝功能異常的症狀發生，例如：噁心、嘔吐、虛弱、疲勞、 食慾減退或深色尿色變暗，也應做肝功能檢測。實驗值未回復前，是否繼續接受本藥的治療 須依據臨床判定。如果發生黃疸現象，則應停藥。

ACTOS® 不應使用於臨床證據明顯的活動性肝病或在基線時有 ALT 值超過 2.5 倍正常值上限的病人。 肝臟酵素輕微上升的病人 (ALT 在 1~2.5 倍正常值上限)，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。此類病人，無論開始或是繼續服用本藥治療都必須謹慎， 並採適當的臨床監測。若肝臟酵素影響，如黃疸產生或臨床顯著的肝臟損傷，應考慮停止服用本藥。

黃疸除外，在上市後使用肝臟毒性中，服用 pioglitazone 或另外的 thiazolidinedione 的總 症病例人出現黃疸症狀應謹慎。有些病人呈現嘔吐噁心感覺、虛弱、疲倦、食慾不振、腹痛 、暗尿、或是有一個或多個以上的症狀。其中大部份的病人出現在開始服用藥物的第一 年即發生。在 ACTOS® 臨床試驗中，無 pioglitazone 治療組的肝炎個案報告。沒有肝臟 組有 2 例 (0.08%) 。試驗期間發生，每一次子群的病人數少被觀察是多至 10 年。目前沒有 暴露 pioglitazone。在 PROactive 試驗及追蹤觀察共 13 年間，除肝癌發生率在 pioglitazone 治療組和安慰劑組之間沒有差別 (HR=1.00 [95% CI 0.58~1.72])。

關於惡性 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，發現暴露過 pioglitazone 的糖尿病病人相較於不曾暴露的病人，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])。一項用美國資料進行的回 溯性巢代研究中，發現暴露過 pioglitazone 與膀胱癌不統計上的顯著相關 (HR=1.83 [95% CI 1.22~2.1])。在一些研究中沒有發現 pioglitazone 的累積劑量或累積暴露時間與膀胱癌的 相關性。包括遍佈在美國的 10 年觀察性研究，然而在其他研究則有。因這些研究和其他研 究間有的限制及不一致的結果故無法得切斷關聯要資料。

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病人；曾有膀胱癌病史的病人， 無應權衡本藥控制血糖的效益與癌症復發的未知風險。

實驗室檢測

為監測血糖控制和 ACTOS® 療效，應定期測量空腹血糖及 HbA$_{1c}$ 值。

建議所有病人使用 ACTOS® 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 (請參閱 【使用上的注意事項 】之一般注意事項：肝功能及 「不良反應」之實驗室異 常反應：transaminase 血清濃度)。

給病人的訊息

告知病人堅守飲食指示及定期做血糖和 HbA$_{1c}$ 檢測很重要。在特殊狀況，如發燒、創傷、感 染或手術時，腰物需求量可能改變，此時病人應立即尋求醫師的指示。

病人服用 ACTOS® 如曾現異常體重驟增、水腫、呼吸短促或其他心臟衰竭的症狀時，應立 即告知醫師。

病人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 告知病人如有無法解釋的噁心、嘔吐、腹痛、疲勞、食慾減退或深色尿色變暗，應立即尋求 醫師指示。

應告知病人每日服用 ACTOS® 一次。ACTOS® 可飯前或飯後服用，如果當天未服藥，不可 隨天加倍服用。

當 ACTOS® 與購異素或口服降糖藥物併用時，應對病人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。

因為購異素阻抗而不排卵的停經前婦女，使用 ACTOS® (thiazolidinediones 類藥物) 可能導 致恢復排卵增加懷孕的風險，因此建議併經前婦女使用 ACTOS® 時，須採取適當的避孕措 施。由於在臨床試驗中並未研究選擇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 受質之弱的抑制劑 (請參閱 【臨床藥理 】之代謝及藥物 - 藥物交互作用)。 CYP2C8　抑制劑 (如 gemfibrozil) 可明顯提高 pioglitazone 之 AUC。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 (見臨 床藥理，藥物 - 藥物交互作用)。

致癌性、致突變性及生殖力的損害

以雄性及雌性大鼠進行二年致癌性試驗，其口服劑量高達 63 mg/kg (以 mg/m^2 換算，約為 人體最大劑量建議劑量 45 mg 的 14 倍)。除了劑既之外並沒有在其他被妥善進藥物引起的 腫瘤。當投與劑量為 4 mg/kg/day 以上時 (以 mg/m^2 換算，相當於人體最大口服建議劑量)， 於雄鼠發現良性及 / 或惡性的乳腺組織腫瘤，這一在雌鼠的發現和人體的體重性並不清楚。 另一為期 2 年以雄性及雌性小鼠進行的致癌性試驗，其口服劑量高達 100 mg/kg/day (以 mg/m^2 換算，約為人體最大口服建議劑量的 11 倍)，在各劑量中並沒有發現藥物所引發之 腫瘤。

在前瞻性尿液組織學評估的臨床試驗中，1800 位以上病人服用 ACTOS® 長達一年，並未顯 定出膀胱腫瘤的新病例。在兩項三年的研究中，pioglitazone 與安慰劑或 glyburid 比較下， 無論 pioglitazone 治療為 16/3656 (0.44%)，與使用 pioglitazone 相比，其有無服藥引起的 比率為 5/3679 (0.14%) 與沒有使用 pioglitazone。在該試病人已經在一年內被診斷為膀胱癌 ，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、哺乳動物物理化基因的突變性試驗 (CHO/HPRT 及 AS52/XPRT)、利用 CHL 細胞誘發的細胞畸形分析、不定期的 DNA 合成分 析及體內核仁分析等，顯示 Pioglitazone HCl 沒有致突變性。

投予交配及受孕前後之雌性及雄性大鼠口服劑量高達 40 mg/kg/day 的 pioglitazone HCl (以 mg/m^2 換算，約為人體最大口服建議劑量的 9 倍)，並未發現影響生育力之副作用。

動物毒理學

每天投予口服的 pioglitazone HCl 給小鼠 (100 mg/kg)、大鼠 (4 mg/kg 及更高劑量) 與狗 (3 mg/kg) ，發現有這些動物每心臟肥大的現象 (以 mg/m^2 換算，投予小鼠、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)。在一個持續一年的大鼠試驗中，口 服劑量達到 160 mg/kg/day (以 mg/m^2 換算，約為人體最大口服建議劑量的 35 倍)，發出 現由於哺乳之雌幼鼠體內脂肪累積而導致骨骼組織已早期死亡，於一個 13 週的試驗，口服投予狗子 8-9 mg/kg 及更高的劑量 (以 mg/m^2 換算，約為人類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 32 mg/kg (以 mg/m^2 換算，約為人 類最大口服建議劑量的 13 倍) 的試驗中並沒有發現。

對胚胎的影響

圍胎毒性

ACTOS® 使用於懷孕婦女的數據有限，不足以確定藥物相關的重大出生缺陷和流產的風險。 做涉時機胚胎控制不佳對母體與胎兒有相關風險。在動物生殖研究中，分別於懷孕的大鼠和 兔子給藥它形成期投與劑量達相當於臨床劑量 45 毫克的 5 倍與 35 倍的 pioglitazone(根據體 表面積計算)，並無觀察到發育上的不良影響。(參見 「動物 」)

具有懷孕前糖尿病且 HbA1c > 7 者，發生重大出生缺陷的風險顯性計為 6~10%，並曾有報 告 HbA1c >10 者，其發展胚胎高達 20-25%。尚未知此特定族群流產的背景風險。在美國 維人口中，估計在臨床試驗回出的懷孕中發生重大出生缺陷與流產的背景風險分別是 2-4% 與 15-20%。

臨床考量：

與疾病相關的孕婦和 / 或胎盤 / 胎兒的風險

控制不佳的糖尿病增加了孕婦於懷孕期間糖尿病酮酸中毒、子癇前症、自發性流產、早產、 死胎及分娩併發症的風險。控制不佳的糖尿病增加胎兒重大出生缺陷、死胎、巨大胎兒和圍 產期新生兒的風險。

數據：

動物數據

對懷孕的大鼠於體官形成期給予 pioglitazone。依據體表面積，在 20 mg/kg (相當於臨床 劑量 45 毫克的 5 倍) 並未觀發發育上的不良反應，但在 40 及 80 mg/kg (相當於臨床劑 量 45 毫克的 9 倍以上) 導致証實分娩和確証証胎幼、胎兒活動力。對懷孕的兔子在給予形成 期投予 pioglitazone。依據體表面積，在 80 mg/kg (相當於臨床劑量 45 毫克的 35 倍) 並 未導致發育上的不良反應，但在 160 mg/kg (相當於臨床劑量 45 毫克的 69 倍) 導致胚胎 一胎兩活動力降低，對懷孕後期的哺乳期的大鼠，依據體表面積，投予劑量 10 mg/kg 的 pioglitazone(相當於臨床劑量 45 毫克的 2 倍以上)，結果造成後代產後發育遲緩，體重降低。

對哺乳的影響

風險摘要：

沒有關於 pioglitazone 分泌到人類乳汁，對哺乳嬰幼或對乳汁分泌影響的資料。Pioglitazone 會分泌到大鼠乳汁，然而因為藥物轉變性的泌乳生理差異，動物數據可能無法可靠的預測在 人類乳汁中的藥物濃度。需衡量藥物對發育及健康的益處與考慮對 ACTOS® 的臨床需求， 以及 ACTOS® 或母體疾病狀況對哺乳嬰兒的任何潛在不良反應。

女性與男性生殖潛力

使用 ACTOS® 治療時，需與更年期前婦女討論妊外懷孕的可能性。如同其他 thiazolidinediones，pioglitazone 可能使服排卵劑的女性引起排卵，建議學經前已無排卵的女 性，在接受 ACTOS® 治療期間須取適當的避孕措施。

對小兒的投藥

ACTOS® 對小兒安全性及效用尚未確立。

對高齡病人的投與

在 ACTOS® 的安慰劑對照臨床試驗中，將近 500 位病人年紀為 65 歲或以上，這些高齡病 人和較年輕病人間顯效及安全性並無顯著差異。

【不良反應 】

超過 8500 個第二型糖尿病病人以雙糖、雙盲、控制的臨床試驗。這 PROactive 臨床試驗中 包含 2605 名使用 ACTOS 的高危險性第二型糖尿病病人。超過 6000 名病人已經治療超過 6 個月或更久的時間且超過 4500 名病人已經治療一年或更久。超過 3000 名病人已經接受治 療至少兩年了。

表 7　ACTOS® 單獨療法、安慰劑對照臨床試驗：ACTOS® 治療病人，發生頻率≥ 5% 之不良反應

(% 病人)		
	對照組 N=259	ACTOS® 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
牙齒疼痛	2.3	5.3
糖尿病惡化	8.1	5.1
咽喉炎	0.8	5.1

ACTOS® 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。ACTOS® 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 ACTOS® 與 insulin 併用療法的試驗中 (n=379)，有 10 位病人發生呼吸困難的症狀，且在接受此療程時，單獨觀察到嚴重水腫的情況發生，佔 10 位病人中，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 的病人。

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 2.6%，ACTOS® 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，曾有似乎因對量有關的較 到中度低血糖的報告 (請參照 【使用上的注意事項 】之一般注意事項：低血糖)。

在美國雙盲試驗研究中，接受 ACTOS® 併用 sulfonylurea、metformin 或 insulin 治療的病人，發生發生頻率的比率≥ 2% (請參照 【使用上的注意事項 】之一般注意事項：血液)。

在單獨療法的試驗中，ACTOS® 組 (劑量從 7.5 mg 到 45 mg) 與安慰劑組發生水腫的報告 分別為 4.6% 及 1.2%。在合併療法的試驗中，ACTOS® 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%；ACTOS® 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%；ACTOS® 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 】之一般注意項：水腫)

在 18 週的 insulin 與 ACTOS® 併用療法臨床試驗中，insulin 併用 ACTOS® 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)

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

在 PROactive 研究中，有 5238 位之前有大血管疾病的第二型糖尿病的病人，在標準的治療照 護之上，逐漸服用增加劑量達從 45 mg 的 ACTOS® (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 (β- 阻斷劑、ACE 抑制劑、血管加壓素受 體拮抗劑、鈣離子阻斷劑、硝酸酯、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，平均糖尿病數為 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 對於死亡率及重度陰性大血管疾病的第二 型糖尿病人在大血管死亡率的情形。這主要的觀標是根據先到任何一向心血管猝死情形的時 間。(見下表 8)。雖然 ACTOS 及安慰劑在這些總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 ACTOS® 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案例指標的數量

	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	572	900	514	803
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
心臟管治療	101	240	101	195
腳部截肢	15	28	9	28
腳部血管繞道術	57	92	71	115

上市後報告也接種使用者出現糖尿病性黃斑部水腫並或惡化伴隨視力減退 (見注意事項 ， 一般事項，黃斑部水腫部分)。

實驗室異常反應

血液學：ACTOS® 可能造成血紅素及血球比容降低。血紅素及血球比容因 ACTOS® 而下降 的程度似乎與 ACTOS® 的劑量有關。綜合所有的臨床試驗，ACTOS® 治療的病人血紅素值 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，與任何顯著的血液損失效應基沙關連。

Transaminase 血清濃度：美國所有 ACTOS® 臨床試驗中，4790 位 ACTOS® 治療病人有 14 位 (0.43%) 其 ALT ≥ 3 倍正常值上限。所有病人後續追蹤發發現非高的 ALT 值是可逆的， 以 ACTOS® 治療的病人中，將最後一次開診與基準點比較，發現 bilirubin、AST、ALT、 alkaline phosphatase 及 GGT 平均值均有下降的情況。在美國保有不到 0.9% 以 ACTOS® 治療的病人，因為肝功能檢測異常提出臨床試驗。

ACTOS® 在取得許可前的臨床試驗，並無特異性藥物及標準放射關聯從屬的病例發生 (請參照 【使用上的注意事項 】之一般注意事項：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 creatine phosphokinase (CPK) 值升高的現象，9 位病人發生每至一、雙位 CPK 值大於 10 倍正常值上限 (2150~11400 IU/L)。其中的 6 位仍繼續接受 ACTOS®，有 2 位病人於 CPK 值升高時已完成試驗，另有一位病人因 CPK 值升高而停止治療。CPK 值升高而復發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釋定。

【服藥過量 】

在對照性臨床試驗中，曾發告有一個服用 ACTOS® 過量的案例。一位男性病人每日服用 120 mg 連續 4 日，接著每日服用 180 mg 連續 7 日。此病人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，應該根據病人的臨床症狀及徵兆，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。

糖尿病的治療原很側世病人而異，因此，應利用 HbA$_{1c}$ 而作單獨空腹血糖來評估治療反 應，因為 HbA$_{1c}$ 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 ACTOS® 治療的病人應每隔一段期間 (二個月) 評 估 HbA$_{1c}$ 的變化情形。

單藥療法

對於飲食及運動療法的不能適宜控制的第 2 型糖尿病病人，採用 ACTOS® 單獨療法，可由 每日 15 mg 或 30 mg 開始。對 ACTOS® 起始劑量反應不佳的病人，可增加劑量最高至每日 45 mg。自對於單獨療法反應不好的病人，應考慮採用合併療法。

合併療法

Sulfonylurea：與 sulfonylurea 併用時 ACTOS® 劑量可由每日 15 mg 或 30 mg 開始。於加入 ACTOS® 療法之初，目前採用的 sulfonylurea 劑量的可繼續維持，如果病人非現低血糖，則 應降低 sulfonylurea 劑量。

Metformin：與 metformin 併用時 ACTOS® 劑量可由每日 15 mg 或 30 mg 開始。於加入 ACTOS® 療法之初，目前採用的 metformin 劑量的可繼續維持。與 ACTOS® 併用期間，該低 血糖的需要調整 metformin 劑量之任何考慮亦入治發中。

Insulin：與 insulin 併用時 ACTOS® 劑量可由每日 15 mg 或 30 mg 開始。於加入 ACTOS® 療法之初，目前採用的 insulin 劑量的可繼續維持。當與人併用 ACTOS® 及 insulin 時，如果病 人出現低血糖或血糖濃度降低至 100 mg/dL 以下，則 insulin 劑量可降低 10%~25%。進一步 劑量調整根據個別血糖降低反應而定。

最大建議劑量

單　每次或與用 sulfonylurea、metformin 或 insulin　一起治療時，ACTOS® 每日的劑量不應高 於 45 mg。

其他

對於腎功能不全的病人並不建議調整劑量 (請參照 【藥床藥理學 】藥物動力學及藥物代謝)。 石病人有顯著肝功能性肝病或血清 transaminase 值升高 (ALT>2.5 倍正常值上限) 的個 別，因不檢視用 ACTOS® 治療 (請參照 【使用上的注意事項 】之一般注意事項：肝功能 【臨 床藥理學 】之特殊族群：對肝功能不全的病人)。建議所有的病人從 ACTOS® 治療開始的反 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 】之一般注意事項：肝功能)。 目前尚無 ACTOS® 使用於 18 歲以下病人的資料，對於小兒病人不建議此用本藥。目前尚無 使用 ACTOS® 併用另一種 thiazolidinedione 類藥物的資料。

【包裝 】

ACTOS® 有 15 mg、30 mg 錠劑：

15 mg 錠劑：白色至黃白色圓形凸錠，錠劑一面有 "15" 刻印，另一面有 "CLR" 刻印。

30 mg 錠劑：白色至黃白色圓形凸錠，錠劑　面有 "30" 刻印，另　面有 "CLR" 刻印。

2~1000 錠玻璃瓶裝，鋁箔盒裝

【儲存 】

保存於攝氏 25 度 (華氏 77 度) 的室溫下。可允許短時間存放於攝氏 15~30 度 (華氏 59~86 度) 環境中。關緊容器塞緊，並且注意避免水蒸氣潮濕。

本藥須由醫師處方使用

製造廠：益裕製藥股份有限公司
製造廠廠址：苗栗縣竹南鎮科東三路 1 號
學商：輝集信元醫藥生技股份有限公司
地址：新竹縣湖口鄉工業一路 6 號

LA-3251-01

Mechanical Artwork Identification Panel

General Information

Market:	*TW*
Component Type:	*PI*
Product Name:	*Actos 15mg and 30mg*
Material Number:	*LA-3251-01*
Printing Version No.:	*R01*
Smallest Body Text Size:	*6PT*
Dimension:	*365x520mm*

Version Control

2 Version No.

Mechanical AW History

Date:	Version record and revision description:
07.01.25	*V1 - Artwork Build*
20.02.25	*V2 - Artwork Change*
00.00.00	---
00.00.00	---
00.00.00	---
00.00.00	---
00.00.00	---
00.00.00	---
00.00.00	---
00.00.00	---

Colours

☐ 1.	[redacted] K
☐ 2.	Color Name
☐ 3.	Color Name
☐ 4.	Color Name
☐ 5.	Color Name
☐ 6.	Color Name
☐ 7.	Color Name
☐ 8.	Color Name
☐ 9.	Color Name
☐ 10.	Color Name

File Name: *PI_LA-3251-01R01_Actos_15mg and 30mg_30Tablets_TW_V2*

Account Manager: *Nic. Jiang*

Job Coordinator: *Paul. Wang*

Operator: *Zechen. Yang*