

ACTOS®錠 15·30

ACTOS® Tablets 15mg·30mg

“武田”

(pioglitazone hydrochloride) Tablets

新仿單

修訂：2007 年 9 月

修訂：2007 年 11 月

警語：鬱血性心衰竭

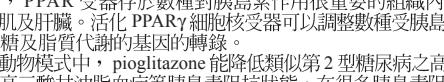
(一) Thiazolidinediones 類藥品，包括藥品成分(Rosiglitazone、Pioglitazone)，在某些病人族群有導致或加重其充血性心衰竭之嚴重不良反應。病患一開始使用藥品名稱治療或增加治療劑量時，必須謹慎觀察病患是否有心臟衰竭之徵候(包括快速體重增加、呼吸困難、和/or 水腫)，倘若有發展出這些症狀，應該依據現行標準治療心臟衰竭，進一步考慮停止該藥品或降低治療劑量。

(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』Class III 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)。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 { \pm -}5-[[4-[2-(5-ethyl-1-pyridinyl) ethoxy] phenyl] methyl]-2,4-thiazolidinedione monohydrochloride 不同於碩基尿素類藥物(sulfonylureas)、雙胍類藥物(metformin)或 α -葡萄糖抑制酶(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，分子內含有三個不對稱的碳，以消旋混合物(racemic mixture)形式使用，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 acetomitrile，幾不溶於水，且不溶於乙醚。

ACTOS® 口服錠劑含 15 mg、30 mg 的 pioglitazone，並以羧甲基纖維素鈣(Carmellose Calcium)，羟丙纖維素(Hydroxypropylcellulose)，硬脂酸鎂(Magnesium Stearate)，和乳糖(Lactose)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。不同於碩基尿素類藥物，pioglitazone 幾不會促進胰島素的分泌，它是 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma(PPAR 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、高胰島素血症及高三酰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。穩定期後，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%。

每日使用 15mg 及 30mg 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 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/K_d 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 主要是經氯氧化及氯化來代謝，其代謝產物有部份會轉換成尿苷酸(glucuronide)或硫酸鹽結合物。在第 2 型糖尿病的動物模式中，M-II、M-IV(pioglitazone 的氯基衍生物)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-IVB。在穩定定期時，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 同構物主要為 CYP2C8 和 CYP3A4，其他多種異構物，包括肝外 CYP1A1 也有貢獻。體內試驗，則會進行過 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]之藥物交互作用)。由投與 ACTOS® 患者尿中測得的 6-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 5~7L/hr。

特殊族群**腎功能不全者：**

中度腎臟損害(肌酸酐廓清率 30~60ml/min)至嚴重腎臟損害(肌酸酐廓清率 <30ml/min)的患者與正常人比較，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患者不建議調整劑量。(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%，但曲線下面積無改變。ACTOS® 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]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，ACTOS® 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_{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® 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 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 之藥物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 60mg 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 5mg 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 0.25mg 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® 級予正在接受長期 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 1000mg 之 Metformin，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 7.5mg 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 HCl：讓男性與女性自願受試者在使用 ACTOS® 的 7 天期間，同時投與 30mg Nifedipine HCl 一天共 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)。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是很清楚。

Ketoconazole：併用 ACTOS® 和 Ketoconazole 200mg 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®)80mg 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 400mg 一天二次一起使用 7 天，對這兩種藥物的藥動學特性都不會有影響。

Cytochrome P450：見注意事項。

Gemfibrozil：Gemfibrozil(口服每天二次每次 600mg)為一種 CYP2C8 抑制劑，與 pioglitazone(口服 30mg)共同投於已接受 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(AUG_{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 600mg)為一種 CYP2C8 誘發劑，與 pioglitazone(口服 30mg)共同投於已接受 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 AUG 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® 能改善胰島素阻抗患者的胰島素敏感度。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 型糖尿病患者，ACTOS® 降低胰島素阻抗，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患者，整體看來，患者使用 ACTOS® 可降低三酰甘油酯，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 ACTOS® 組之平均三酰甘油酯皆降低，而安慰劑組則增加；ACTOS® 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，ACTOS® 組患者的低密度膽固醇(LDL)及總膽固醇則沒有顯著差異(表 1)。

表 1 在 26 週、不同劑量、安慰劑單獨療法之對照試驗中的血酯變化

安慰劑	ACTOS® 15mg	ACTOS® 30mg	ACTOS® 45mg	
每日一次	每日一次	每日一次	每日一次	
三酰甘油酯(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(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(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(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	227.7	213.7
相對基準點改變的百分比(平均)	4.4%	4.6%	3.3%	6.4%

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)胰島素的患者被隨機分配到每日一次的ACTOS® 15mg、30mg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® 15mg組0.7%，ACTOS® 30mg組1.0%)及空腹血糖值(ACTOS® 15mg組35mg/dL，ACTOS® 30mg組49mg/dL)。

在第二個合併療法試驗中，690名患者被隨機分配到每日一次的ACTOS® 30mg或45mg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，30mg及45mg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31.9mg/dL及45.8mg/dL。伴隨著血糖控制的情況獲得改善，30mg及45mg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)，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患者之血糖控制；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**單正面警語**)。

對本藥的成份曾發生藥物過敏的患者。

【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。患者須密切注意心臟衰竭的病史與症狀，如果有這些症狀或徵象產生，則應根據目前的照護標準來處理心衰竭。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患者未參與ACTOS®臨床試驗，故ACTOS®不建議使用於此類患者。(請參照**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型糖尿病患者，分別併用ACTOS® 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(9.6%)、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(1或暫時性缺氧(4.1%)及充血性心衰竭(2.3%)。在此試驗中，191位接受ACTOS® 15mg併用insulin的患者中有2位(1.1%)以及188位接受ACTOS® 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和心肌梗塞。在一項為期24週，ACTOS®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ACTOS®與insulin併用會增加充血性心衰竭的危險性。

用於第二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_{1c}為8.8%)且伴有紐約心臟協會訂定的第二級和第三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ACTOS®(262位)及glyburide(256位)的情形。在整個研究期間，使用ACTOS®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ACTOS®有關的不良事件在使用最低劑量胰島素及年齡超過64的病患身上較為明顯。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收縮性心臟衰竭(紐約心臟協會第二級)的病患時，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位之前有大血管病史的第二型糖尿病患者，在標準的治療照護之上，逐漸服用增加劑量至一天45mg的Acots(n=2605)或安慰劑(n=2633)。(見**副作用**)。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)。以病人使用胰島素製劑療法為基準線，使用ACOTS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ACOTS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®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ACTOS®和胰島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)訂定的第三級及第四級心臟衰竭患者，無論是單獨使用ACTOS®或是ACTOS®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ACTOS®併用insulin的臨床試驗中，少數曾有心臟疾病病史的患者發現有充血性心衰竭(請見**警語**)。由於第三級及第四級心臟衰竭患者未參與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患者。在ACTOS®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，ACTOS®組發生水腫的頻率多於安慰劑組(請參照**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ACOTS，會造成體液滯留，其會加重或導致鬱血性心衰竭。ACTOS應小心使用在有心衰竭風險的病人。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他降血糖藥物合併使用，患者的體重會隨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® 15mg	ACTOS® 30mg	ACTOS® 45mg	(%)患者	
					對照組 N=259	ACTOS®組 N=606
單獨療法	-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	8.5	13.2
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	6.9	9.1
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	4.6	6.3
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	2.7	5.4

備註：試驗期間為16到24週

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ACTOS®)，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：ACTOS®可能造成血紅素及血球比容的降低。總括所有的臨床試驗，ACTOS®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罕有關連。(請參照**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型糖尿病患者服用過ACTOS®。其中並無證據顯示有藥物引發肝毒性或ALT酶素升高的情形。

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。接受本藥治療的患者其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，曾經接獲肝炎與肝臟酵素升高的報告。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。

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®的患者須定期監測肝臟酵素。所有使用ACTOS®之患者應於治療前接受血清ALT(alanine transaminase)值檢測，用藥後定期於醫療專業人員的臨床判斷下接受檢測。同時，若患者有肝功能異常的症狀發生，例如：噁心、嘔吐、腹痛、疲勞、食欲減退或尿液顏色變暗，也應做肝功能檢測。實驗室值未回復前，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在1~2.5倍正常值上限之間)，不論是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。

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他體檢結果如何(見不良反應部分)。

骨折：在第二型糖尿病病人隨機試驗(PROactive)，(平均糖尿病9.5年)，服用pioglitazone的女性被發現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的女性被發現發生骨折率為5.1%(44/870)而使用安慰劑的為2.5%(23/905)。這個差異被研究在期間的治療第一年之後及其維持。大部份被觀察到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1.7%(30/1735)與安慰劑2.1%(37/1728)，骨折機率上升。在照護病人時應考慮到骨折的風險，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。

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。建議所有患者使用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。(請參照**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。

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ACTOS®)，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。

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受質之弱的誘導物(請參照**臨床藥理學**之代謝及藥物-藥物交互作用)。

CYP2C8酶抑制劑(如gemfibrozil)可明顯提高pioglitazone之AUC，而CYP2C8酶誘發劑(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，糖尿病治療必須根據臨床反應而改變(見臨床藥理，藥物-藥物交互作用)。

致癌性及突變性及生殖力的損害：在雄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的14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/day以上時(以mg/m²換算，相當於人體最大口服建議劑量)，雌性大鼠發現良性及/或惡性的過度細胞增殖，這一在雄鼠的發現和人體的關連性並不清楚。另一為期2年以雄性及雌性小鼠進行的致突變性試驗，其口服劑量高達100mg/kg/day(以mg/m²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，1800位以上患者服用ACTOS®長達一年，並未鑑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glyburide相比較，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%)。在排除病人已經在一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。

在第二個合併療法試驗中，690名患者被隨機分配到每日一次的ACTOS® 30mg或45mg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，30mg及45mg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31.9mg/dL及45.8mg/dL。伴隨著血糖控制的情況獲得改善，30mg及45mg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)，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患者之血糖控制；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**單正面警語**)。

對本藥的成份曾發生藥物過敏的患者。

【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。患者須密切注意心臟衰竭的病史與症狀，如果有這些症狀或徵象產生，則應根據目前的照護標準來處理心衰竭。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患者未參與ACTOS®臨床試驗，故ACTOS®不建議使用於此類患者。(請參照**單正面警語與警語**)