

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：李小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23342

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年03月05日

發文字號：110 裕字-第000255號

主旨：本公司銷售台灣武田藥品工業股份有限公司之產品「ACTOSMET 15/850mg Film Coated Tablets(愛妥蜜 15/850 毫克膜衣錠)」仿單暨包裝變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣武田藥品工業股份有限公司之產品「ACTOSMET 15/850mg Film Coated Tablets(愛妥蜜 15/850 毫克膜衣錠)」(衛署藥輸字第024839號)承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品獲衛生福利部核准(衛授食字第1086005819號)自批號210148起，仿單、外盒變更，詳如附件。

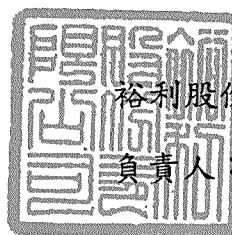
變更說明如下：

項目 Item	原來品 Original	變更品 Revised
外盒 Carton	製造廠(bulk): Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka plant). 廠址: 17-85 Jusohonmachi, 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, Japan 分裝包裝廠: 歐帕生技醫藥股份有限公司 廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號 藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市信義區松高路1號17樓 電話: 0800-008-999	製造廠(mixing & pulverization process of pioglitazone): Takeda Ireland Limited 廠址: Grange Castle Business Park, Dublin 22, Ireland 製造廠(bulk tabletting): Daito Pharmaceutical Co., Ltd. 廠址: 326 Yokamachi, Toyama-City, Toyama 939-8221, Japan 分裝包裝廠: 歐帕生技醫藥股份有限公司 廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號 藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市信義區松高路1號17樓 電話: 0800-008-999
仿單 Package Insert	初版: 2007年06月 前次修訂: 2017年12月 最新修訂: 2018年12月	初版: 2007年06月 前次修訂: 2018年12月 最新修訂: 2019年10月

仿單 Package Insert	製造廠(bulk): Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka plant). 廠址: 17-85 Jusohonmachi, 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, Japan 分裝包裝廠: 歐柏生技醫藥股份有限公司 廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號 藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市信義區松高路1號17樓 電話: 0800-008-999	製造廠(mixing & pulverization process of pioglitazone): Takeda Ireland Limited 廠址: Grange Castle Business Park, Dublin 22, Ireland 製造廠(bulk tableting): Daito Pharmaceutical Co., Ltd. 廠址: 326 Yokomachi, Toyama-City, Toyama 939-8221, Japan 分裝包裝廠: 歐柏生技醫藥股份有限公司 廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號 藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市信義區松高路1號17樓 電話: 0800-008-999
-------------------------	--	--

三、除上述變更外，其餘成份、療效等均維持不變，特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、衛福部核准函、仿單、外包裝圖示



裕利股份有限公司

負責人：許待明



正本



台灣武田藥品工業股份有限公司

函

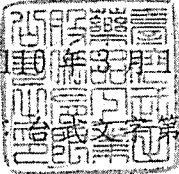
機關地址：110 台北市信義區松高路1號17樓

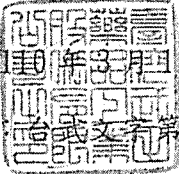
傳 真：(02)8789-2699

聯絡人及電話：陳亭宇 (02)8729-9050

電子信箱：tim.chen@takeda.com

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

中華民國  日

發文字號  110043 號

速別：普通

密等及解密條件或保密期限：

附件：衛生福利部核准函複本、外盒圖片、仿單影本

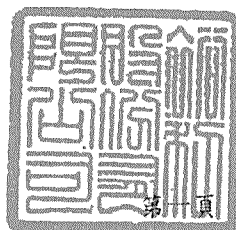
主旨：Actosmet 15/850mg 28T 品目外盒、仿單變更通知

說明：

一、本公司品目 Actosmet 15/850mg 28T (批號自 210148 起)
外盒、仿單變更。

二、此變更案於 108 年 10 月 15 日獲得衛生福利部核准，文號
為衛授食字第 1086005819 號。

三、除上述變更外，其餘成份、品質、療效等皆不變，敬請 貴
公司通知相關醫療院所知悉。



變更說明如下：

項目 Item	原來品 Original	變更品 Revised
外盒 Carton	製造廠(bulk): Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka plant). 廠址: 17-85 Jusohonmachi, 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, Japan 分裝包裝廠: 歐帕生技醫藥股份有限公司 廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號 藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市信義區松高路1號17樓 電話: 0800-008-999	製造廠(mixing & pulverization process of pioglitazone): Takeda Ireland Limited 廠址: Grange Castle Business Park, Dublin 22, Ireland 製造廠(bulk tableting): Daito Pharmaceutical Co., Ltd. 廠址: 326 Yokamachi, Toyama-City, Toyama 939-8221, Japan 分裝包裝廠: 歐帕生技醫藥股份有限公司 廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號 藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市信義區松高路1號17樓 電話: 0800-008-999
仿單 Package Insert	初版: 2007年06月 前次修訂: 2017年12月 最新修訂: 2018年12月	初版: 2007年06月 前次修訂: 2018年12月 最新修訂: 2019年10月
仿單 Package Insert	製造廠(bulk): Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka plant). 廠址: 17-85 Jusohonmachi, 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, Japan 分裝包裝廠: 歐帕生技醫藥股份有限公司 廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號 藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市信義區松高路1號17樓 電話: 0800-008-999	製造廠(mixing & pulverization process of pioglitazone): Takeda Ireland Limited 廠址: Grange Castle Business Park, Dublin 22, Ireland 製造廠(bulk tableting): Daito Pharmaceutical Co., Ltd. 廠址: 326 Yokamachi, Toyama-City, Toyama 939-8221, Japan 分裝包裝廠: 歐帕生技醫藥股份有限公司 廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號 藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司 地址: 台北市信義區松高路1號17樓 電話: 0800-008-999

董事長暨總經理 淺野 元



正本：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

副本：

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：甘偉君02-27877425

電子郵件信箱：dkan@fda.gov.tw

11073

台北市信義區松高路1號17樓

受文者：台灣武田藥品工業股份有限公司

發文日期：中華民國108年10月15日

發文字號：衛授食字第1086005819號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證正本1張

主旨：有關貴公司申請藥品許可證衛署藥輸字第024839號「愛妥蜜 15/850 毫克膜衣錠」成品製造廠及原料藥檢驗規格方法變更一案（案號：1086005819），本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司108年2月27日台武文字第108036號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)成品製造廠：

1、Mixing & pulverization process of pioglitazone製造廠，變更為「Takeda Ireland Limited」(Grange Castle Business Park, Dublin 22 Ireland)。

2、Bulk tableting製造廠，變更為「Daito Pharmaceutical Co., Ltd.」(326, Yokamachi, Toyama-City, Toyama 939-8221, Japan)。

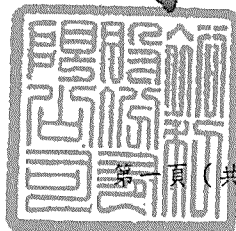
(二)原料藥檢驗規格及方法。

三、隨函檢還藥品許可證正本1張。

正本：台灣武田藥品工業股份有限公司

副本：

部長陳時中



愛妥蜜 15/850 毫克 膜衣錠
ACTOSMET™ 15/850mg Film Coated Tablets
(pioglitazone hydrochloride 和 metformin hydrochloride) 膜衣錠

本品須由醫師處方使用
衛署藥輸字第024839號
刊版：2007年06月
首次修訂：2018年12月
最近修訂：2019年10月

警語：嗜血性心衰竭

- (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。病人一經始 ACTOMET 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) ACTOMET 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。

乳酸中毒

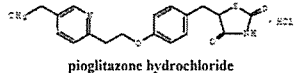
- (一) Metformin 若於體內累積，可能導致一種罕見但嚴重的併發症，即乳酸中毒。若病人本身有敗血症、脫水、過量飲酒、肝功能不全、腎功能不全、急性腎血性心臟衰竭等症狀，乳酸中毒的風險會增加。
- (二) 發病初期的症狀通常不明顯，只能觀察到倦怠、肌肉疼痛、呼吸窘迫、嗜睡程度加重及腹部不適等非常特性症狀。
- (三) 檢驗值異常現象包括：pH 值過低、血中陰離子差值增大、血中乳酸濃度升高。
- (四) 如果懷疑病人發生乳酸中毒，應停用 ACTOMET，並立即安排住院治療(請見 Metformin Hydrochloride 之警語說明)。

產品說明

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

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

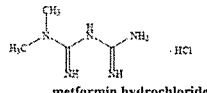
Pioglitazone [(4S)-5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl) ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-] thiazolidinedione monohydrochloride 不同於 sulfonylureas、biguanides 或 α -glucosidase 抑制劑，屬於不同的化學類別，藥理作用也不同。其分子包含一個不對稱中心，合成的化合物為消旋物；Pioglitazone 的二個鏡像異構物在體內會互相轉變。其結構式如下圖所示：



pioglitazone hydrochloride

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

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



metformin hydrochloride

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

臨床藥理學

作用機轉

ACTOMET

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

Pioglitazone hydrochloride

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

在糖尿病動物模式中，對於胰島素抗性狀態如第二型糖尿病，pioglitazone 可減少高血糖血症、高胰島素血症以及高三酰甘油血症。在許多胰島素抗性的動物模式中均發現 Pioglitazone 所造成的代謝變化，導致胰島素依賴型組織的反應性增加。

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

Metformin hydrochloride

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

藥物動力學和藥物代謝

吸收和生物利用度：

ACTOMET

在 ACTOMET 15 mg/850 mg 的生體相等性(bioequivalence)試驗中，健康受試者在空腹狀態下服用單一結合錠劑之後，pioglitazone 和 metformin 成分的曲線下面積(AUC)和最大濃度(C_{max})，和 ACTOS 15 毫克併用 Glucophage (850 毫克)一起服用具生體相等性(表 1)。

表 1. ACTOMET 之藥物動力學參數的平均值(標準差)

藥物	N	AUC(0-inf) (ng, h/mL)	N	C _{max}	N	I _{max}	N	T _{1/2}
Pioglitazone								
15 mg/850 mg ACTOMET	52	5671 (1585)	60	569 (222)	60	1.89 (0.8)	52	7.19 (1.84)
15 mg ACTOS [®] 和 850 mg Glucophage [®]	55	5957 (1680)	61	603 (239)	61	2.01 (1.54)	55	7.16 (1.85)
Metformin HCL								
15 mg/850 mg ACTOMET	47	11927 (3311)	60	1827 (536)	60	2.41 (0.91)	47	17.5 (20.8)
15 mg ACTOS [®] 和 850 mg Glucophage [®]	52	11569 (3494)	61	1797 (525)	61	2.26 (0.85)	52	17.0 (18.6)

ACTOMET 15 mg/850 mg 與食物併服，pioglitazone 的總暴露量沒有改變，Metformin 與食物併服，AUC 沒有改變，但 metformin 的平均最高血清濃度降低了 28%。在進食過飽的情況下，吸收成分的最高血清濃度

均延遲(pioglitazone 為 1.9 小時，metformin 為 0.8 小時)，這些變化在臨床上不見顯著意義。

Pioglitazone hydrochloride

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

Metformin hydrochloride

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

分佈：

Pioglitazone hydrochloride

投予單一 pioglitazone 後的平均擬分佈體積(V/F) 為 0.63 ± 0.41 (平均值 $\pm$ 標準差) L/kg 體重。Pioglitazone 在人類血清中與蛋白質高度結合(> 99%)，主要是與血清白蛋白結合，Pioglitazone 也與其他血清蛋白結合，但親合力較低。代謝物 M-III 和 M-IV 也與血清白蛋白高度結合(> 98%)。

Metformin hydrochloride

口服單一 metformin 850 mg 後的擬分佈體積(V/F) 平均為 654 ± 358 L。Metformin 與血清蛋白的結合並不穩定。Metformin 進入紅血球的狀況，很可能跟時間呈指數關係。以 metformin 的一般臨床劑量和給藥時間表而言，血漿濃度會在 24-48 小時內達到穩定狀態，且通常 <1 μ g/mL。在對照性臨床試驗中，即使在最大劑量，metformin 的最高血漿濃度也不會超過 5 μ g/mL。

代謝、排除和排泄：

Pioglitazone hydrochloride

Pioglitazone 多數經由氫化作用和氧化作用代謝，其代謝物也部份轉化為醣酸衍生物或硫酸鹽結合物。在第二型糖尿病動物模式中，代謝物 M-II 和 M-IV (pioglitazone 的氫化衍生物)和 M-III (pioglitazone 的醣酸衍生物)具有藥理活性。投予多劑後，除 pioglitazone 外，在人類血清中發現的主要藥物和相關物質為 M-III 和 M-IV。穩定狀態下，pioglitazone 佔健康自願者和第二型糖尿病病人之最高總血清濃度的 30% 到 50%，佔總 AUC 的 20% 到 25%。

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

口服藥物後，約 15%-30% 之 pioglitazone 劑量存在於尿中。Pioglitazone 的腎臟排除量非常少，主要以代謝物及其結合物形式排泄，推斷大部分口服劑量以原型或代謝物形式排泄於膽汁，然後經由糞便排除。Pioglitazone 和總 pioglitazone 的平均血清半衰期分別為 3-7 小時和 16-24 小時，估算其擬似清除率 CL/F 為 5-7 L/hr。

Metformin hydrochloride

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

特殊族群

腎功能不全：

Pioglitazone hydrochloride

與正常受試者比較，中度(肌酸酐清除率 30-60 mL/min)到重度(肌酸酐清除率 < 30 mL/min)腎損傷病人的 pioglitazone、M-III 和 M-IV 血清排除半衰期無顯著改變。

Metformin hydrochloride

在腎功能降低病人，metformin 的血漿和血中半衰期延長，腎清除率也降低(請參見禁忌症和警語，Metformin hydrochloride 也請參見 GLUCOPHAGE 處方資訊，臨床藥理學，藥物動力學)。因 metformin 禁用於腎功能受損病人，故 ACTOMET 也禁用於這些病人。

肝功能不全：

Pioglitazone hydrochloride

和正常對照組比較之下，肝功能受損之受試者(Child-Pugh 等級 B/C)的 pioglitazone 和總 pioglitazone 平均最高濃度的降低 45%，但平均 AUC 值並無變化。若病人的臨床試驗顯示正確患肝臟疾病或血清轉氨酶(ALT)濃度超過正常上限 2.5 倍，則不得使用 ACTOMET 治療(請參見注意事項，一般性：Pioglitazone hydrochloride)。

Metformin hydrochloride

尚未針對肝功能不全病人進行 metformin 藥物動力學研究。

老年人：

Pioglitazone hydrochloride

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

Metformin hydrochloride

健康老年受試者之 metformin 藥物動力學對照研究的有限資料顯示，與健康年輕受試者比較，總血漿清除率降低，半衰期延長，C_{max} 上升。從上述資料可以看出，metformin 藥物動力學隨年齡而變化的主要原因可能是腎功能改變(請參見 GLUCOPHAGE 處方資訊，臨床藥理學，特殊族群，高齡病人)，除非測量肌酸酐清除率後證實腎功能未降低，否則 80 歲以上病人不得服用 ACTOMET 治療(請參見警語，Metformin hydrochloride 和用法用量；也請參見 GLUCOPHAGE 處方資訊)。

兒童：

Pioglitazone hydrochloride

無兒童之藥物動力學資料。

Metformin hydrochloride

單次口服 metformin 500 mg 錠劑和食物共同投予後，第二型糖尿病兒童病人(12-16 歲)與性別和體重配對之健康成人(20-45 歲)(腎功能均正常)的 metformin C_{max} 和 AUC 幾何平均均小於 5%。

性別：

Pioglitazone hydrochloride

男性及女性接受 pioglitazone 單一療法及併用 sulfonylurea、metformin 或胰島素後，血糖控制均獲改善。女性的 C_{max} 和 AUC 平均值增加 20%-60%。在臨床對照試驗中，通常女性之血紅素 HbA1c (HbA1C) 由基線點降的幅度大於男性(平均 HbA1c 之平均差為 0.5%)。由於治療對個別病人需求，以達到血糖控制的目的，故不能建議根據性別調整劑量。

Metformin hydrochloride

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

人種：

Pioglitazone hydrochloride

無不同人種間之藥物動力學資料。

Metformin hydrochloride

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

藥物間交互作用

投予 pioglitazone (45 mg) 7 天後，共同投予單一 metformin (1000 mg) 和 pioglitazone，未改變單一 metformin 之藥物動力學。雖然已進行過 pioglitazone 和 metformin 個別成分之交互作用研究，但尚未針對 ACTOMET 特定的交互作用藥物動力學進行研究。

Pioglitazone hydrochloride

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

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

Midazolam：投予 pioglitazone 15 天後，服用單次 midazolam 誘發 7.5 mg，導致 midazolam 之 C_{max} 和 AUC 降低 26%。

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

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

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

細胞色素P450：參見注意事項，藥物交互作用，*Pioglitazone hydrochloride*
Gemfibrozil：CYP2C8之抑制劑，gemfibrozil (口服每天二次，每次600 mg)，和pioglitazone (口服30 mg) 共同投予10位已接受gemfibrozil (口服每天二次，每次600 mg) 治療過2天之10位健康志願者，導致其pioglitazone暴露 (AUC0-24) 為未服用gemfibrozil者的226% (參見注意事項，藥物交互作用，*Pioglitazone hydrochloride*)。

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

Topiramate：有發現併用pioglitazone和topiramate時，pioglitazone及其活性代謝產物的暴露減少。這種減少的臨床相關性仍未知；然而，當同時使用ACTOSMET和topiramate時，應監測病人的血糖控制是否適當。在其他藥物-藥物交互作用試驗，pioglitazone對fexofenadine、glipizide、digoxin、warfarin、ranitidine HCl 或theophylline之藥物動力學無顯著影響。

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

藥效學和臨床作用

Pioglitazone hydrochloride

臨床研究顯示，pioglitazone可改善胰島素抗性 (insulin-resistant) 病人的胰島素敏感性。Pioglitazone可提高胰島素之細胞反應性，增加胰島素在靶組織葡萄糖攝取率，改善肝臟對胰島素的敏感性，以及功能異常之葡萄糖攝取率。Pioglitazone使得第二型糖尿病病人的胰島素抗性降低，導致血漿葡萄糖濃度、血漿胰島素濃度和HbA1c值降低。一項開放標式的延伸性試驗結果顯示，pioglitazone降低血糖作用至少持續一年。對照性臨床試驗顯示，pioglitazone和metformin併用，對血糖控制將加成效果。Pioglitazone對脂性單一療法臨床研究中的人血脂異常病人。整體而言，接受pioglitazone治療的病人與安慰劑組比較，其平均三酸甘油酯降低，平均高密度脂蛋白升高，而低密度脂蛋白以及總膽固醇平均變化不一致。類似的結果型態也出現在16週和24週的pioglitazone 和 metformin合併療法研究。

臨床試驗

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

metformin控制不佳的病人，添加pioglitazone治療之臨床試驗

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

在第一項試驗中，metformin療法外加每天服用一次pioglitazone 30 mg，16週時，與僅服用metformin相比，HbA1c平均值顯著降低0.8%，空腹血糖平均值降低38mg/dL。在這項為期16週的試驗中，病人隨機分配使用pioglitazone或安慰劑，兩組的metformin使用劑量中位數為每日1500毫克，範圍介於500毫克至3400毫克。在第二項試驗中，24週時，30 mg 和 45 mg劑量的HbA1c平均值分別比基準點降低0.8% 和 1%，空腹血糖平均值分別比基準點降低38 mg/dL 和 51 mg/dL。在這項為期24週的試驗中，病人隨機分配使用pioglitazone 30毫克或pioglitazone 45毫克，兩組的metformin使用劑量中位數為每日1700毫克，範圍介於500毫克至3000毫克。

根據HbA1c 和 空腹血糖的降低情況可發現 (表2)，無論metformin劑量如何，將pioglitazone加入metformin療法中，可顯著改善血糖控制。

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

參數	安慰劑 + Metformin	Pioglitazone 30 mg + metformin
16-週試驗		
HbA1c (%)	N=153	N=161
基準點平均值	9.77	9.92
在第16週與基準點的平均變化	0.19	-0.64* †
與安慰劑 + metformin之變化差異		-0.83
反應率 (%) (a)	21.6	54.0
空腹血糖 (mg/dL)	N=157	N=165
基準點平均值	259.9	254.4
在第16週與基準點的平均變化	-5.2	-42.8* †
與安慰劑 + metformin之變化差異		-37.7
反應率 (%) (b)	23.6	59.4
參數	Pioglitazone 30 mg + metformin	Pioglitazone 45 mg + metformin
24-週試驗		
HbA1c (%)	N=400	N=398
基準點平均值	9.88	9.81
在第24週與基準點的平均變化	-0.80*	-1.01*
反應率 (%) (a)	55.8	63.3
空腹血糖 (mg/dL)	N=398	N=399
基準點平均值	232.5	232.1
在第24週與基準點的平均變化	-38.2*	-50.7* †
反應率 (%) (b)	52.3	63.7

* 與基準點有顯著變化，p ≤ 0.050

† 與安慰劑增加metformin有顯著差異，p ≤ 0.050

‡ 與pioglitazone 30 mg有顯著差異，p ≤ 0.050

(a)達到 HbA1c ≤ 6.1% 或由基準點降低 ≥ 0.6%之病人

(b)空腹血糖降低 ≥ 30 mg/dL之病人

適應症與用法

ACTOSMET適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病病人的血糖控制：已在接受pioglitazone 和 metformin合併治療者，或僅使用metformin但控制不佳者。第二型糖尿病的治療也應該包括營養諮詢，必要時減輕體重，以及運動。這些努力不僅對第二型糖尿病主要治療而言非常重要，對於維持藥物治療之療效亦很重要。

劑量和用法

- (1) metformin之每日最大治療建議劑量為3000mg。
- (2) 大於80歲之老年病人不建議開始使用Metformin治療。
- (3) metformin用於治療80歲以上之老年病人時，應特別謹慎。
- (4) 腎絲球過濾速率 (eGFR) 介於30-45 mL/min/1.73m²應減量使用。

一般原則

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

劑量建議

應根據病人目前使用的pioglitazone及/或metformin療法，而決定ACTOSMET的起始量。應將ACTOSMET每日劑量分次併用藥給予，以減少與metformin有關的腸胃副作用。

Metformin單一藥物控制不佳之病人的起始劑量

根據pioglitazone一般起始劑量 (每日15-30mg)，可於開始時使用ACTOSMET 15mg/850mg錠劑，每日一次或二次，待評估治療反應是否恰當後，再逐漸調整劑量。併用pioglitazone和metformin個別錠劑後，改用ACTOSMET之病人的起始劑量根據過去服用pioglitazone和metformin劑量，再開始時使用ACTOSMET 15mg/850mg錠劑。尚無研究探討以前服用其他降血糖藥物，然後改用ACTOSMET的安全性及療效。改變第二型糖尿病療法時，因血糖控制可能發生變化，故應該謹慎為之並予以適當監測。應給予足夠時間以評估治療反應之適當性。理想上，應以HbA1c評估對治療的反應，與單獨使用空腹血糖評估

相比，HbA1c是較佳的長期血糖控制指標。HbA1c反映過去2到3個月的血糖，在臨床應用上，建議病人服用ACTOSMET一段時間後再評估HbA1c的變化 (8-12週)，除非空腹血糖顯示血糖控制惡化。

特殊病人群體

孕婦：孕婦或授乳婦女，不建議服用ACTOSMET。

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

Metformin主要經肝腎臟排出，因此，ACTOSMET，限用於治療腎功能正常的病人 (請見Metformin hydrochloride的警語說明及禁忌症；特殊病人族群的注意事項及臨床藥理學)，必須謹慎評估病人的腎功能後，方可調整ACTOSMET的劑量。

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

兒童使用：由於缺乏長期安全性數據，不建議兒童或青少年病人接受ACTOSMET治療，該藥物之成份pioglitazone，可能導致骨折及其他不良作用，目前醫界尚未評估ACTOSMET成份對於此病人族群的風險 (見警語及注意事項)。

最大建議劑量

Actosmet錠劑有15mg Pioglitazone之每日最大建議劑量為45mg。而metformin之成人每日最大建議劑量為3000mg。

禁忌症

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

1. 腎臟疾病或腎功能不全者 (如男性血清肌酐濃度 ≥ 1.5 mg/dL，女性 ≥ 1.4 mg/dL，或肌酐清除率 < 30 mL/min)；
2. 腎絲球過濾速率 (eGFR) 小於30 mL/min/1.73m²服用
3. 已知對pioglitazone、metformin或ACTOSMET之任何其他成分過敏者
4. 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮症酸中毒，或有無併發症者，糖尿病酮症酸中毒以胰島素治療。

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

警語

Metformin hydrochloride

Metformin有導致代謝性酸中毒 (例如：乳酸中毒) 之風險，醫療人員直接經病人誤下不良反應，倘若出現代謝性酸中毒之不良反應，應立即停藥並回診開立處方之醫師。

乳酸中毒：

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

接受metformin hydrochloride治療的病人中，報告發生乳酸中毒的比例非常低 (每1000病人一年約0.03個病例，1000病人一年約0.015個死亡案例)。臨床試驗中暴露於metformin者超過3萬病人一年，均無乳酸中毒之報導。已報導之案例主要發生在腎功能嚴重不全的糖尿病病人，包括內因性腎臟疾病和腎臟灌注不足，通常併存多種醫學生術問題，且併用多種藥物。需要接受藥物治療的急性心臟衰竭病人，特別是有灌注不足和低血氣症風險的不穩定型或急性腎性心臟衰竭者，發生乳酸中毒的風險增加。乳酸中毒之風險隨著腎功能不全程度和病人年齡而增加。所以，定期監測服用metformin病人的腎功能，並使用metformin最低有效劑量，可能降低乳酸中毒之風險。特別是老年人的治療應伴隨仔細監測腎功能。除非檢測到肌酐清除率後發現腎功能未降低，否則80 (含) 歲以上病人不應開始接受metformin治療，因為這些病人較容易發生乳酸中毒。另外，若出現任何與低血氣症、脫水或敗血症有關的狀況，應立即停用metformin。因為肝功能受損可能明顯限制清除乳酸之能力，一般而言，若臨床或實驗室證據顯示病人罹患肝臟疾病則應避免以metformin治療。因酒精會強化metformin hydrochloride對乳酸代謝的效果，故病人服用metformin時應小心，勿短期或長期飲酒過度。另外，在進行任何血管內放射線顯影劑研究及任何手術處置之前，應暫時停用metformin (參看注意事項，一般性：Metformin hydrochloride)。

乳酸中毒在開始時往往難以察覺，僅伴隨非特定症狀如倦怠、肌肉痛、呼吸困難、失眠增加和非特定腹痛不適、低體溫、低血壓和抗凝變型心律不整可能與更明顯的酸中毒有關。病人與病人之醫師，必須知道如此症狀可能之重要性，並據病人病人在症狀發生時，立即通知醫師 (參看注意事項，一般性：Metformin hydrochloride)。在繼續其相前，應停用Metformin、血清電解質、酮體、血糖，以及視病人病情，血中pH值、乳酸鹽濃度，或血中metformin濃度都可能是有用的。一旦病人固定使用metformin劑量，則腸胃症狀 (開始治療時最常見者) 未必與藥物有關。之後發生的腸胃症狀可能原因於乳酸中毒或其他嚴重疾病。病人服用metformin期間，若空腹靜脈血漿乳酸鹽濃度超過正常上限但低於5 mmol/L，未必表示即將發生乳酸中毒，而可能以其他機構解釋，例如糖尿病控制不佳或肥胖、劇烈身體活動或樣本處理的技術問題 (參看注意事項，一般性：Metformin hydrochloride)。

任何糖尿病病人發生代謝性酸中毒且缺乏酮酸中毒證據 (酮尿和酮血症)，均應懷疑是乳酸中毒。乳酸中毒為一醫療急症，必須在醫院治療。服用metformin的病人若發生乳酸中毒，應立即停藥並馬上展開一般性支持療法。因metformin hydrochloride可透析 (在良好血液動力學情況下，清除率高達170 mL/min)，所以建議立即進行血液透析以矯正酸中毒，並移除蓄積的metformin。這種處理經常導致症狀立即逆轉而痊癒 (參看禁忌和注意事項，一般性：Metformin hydrochloride)。

Pioglitazone hydrochloride

心臟病和其他心臟作用：像其他thiazolidinediones一樣，pioglitazone單獨使用或和其他降血糖藥物併用，包括胰岛素，會引起水分滯留。水分滯留可能導致心臟衰竭或使心臟衰竭惡化。應觀察病人是否出現心臟衰竭的徵候和症狀 (參看病人資訊)。若任何心臟狀況惡化，應立即停用ACTOSMET。 在核准進行的臨床試驗中，未針對心臟狀況臨牀的心臟學會 (NTHA) III和IV期的病人進行研究：ACTOSMET不建議使用在這些病人。(參見注意事項，一般性：Pioglitazone hydrochloride，心血管)。

在美國一項16週、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗中，有566名第二型糖尿病病人參與，將15 mg 和 30 mg的pioglitazone合併胰岛素，與胰岛素單一療法作比較，此試驗納入長期罹患糖尿病且之前已存在高盛行率的疾病之病人：動脈高血壓 (57.2%)、周邊神經病變 (22.6%)、冠狀心臟疾病 (19.6%)、視網膜病變 (13.1%)、心臟梗塞 (8.8%)、血管疾病 (6.4%)、心臟病 (6.4%)、中風及肢體時缺血發作 (4.1%) 以及腎血性心臟衰竭 (2.3%)。

在此試驗中，191位接受pioglitazone 15 mg加胰岛素 (1.1%) 中的2位病人，以及188位接受pioglitazone 30 mg加胰岛素 (1.1%) 中的2位病人，發生腎血管性心臟衰竭，而187位僅接受胰岛素單一療法的病人中則無人發生。所有4位病人過去都曾有心血管病史，包括冠狀動脈疾病，曾經接受冠狀動脈繞道手術，以及心臟梗塞。在一項24週的劑量對照研究中，pioglitazone和胰岛素共同投予，服用30 mg劑量的病人中，有0.3% (1/345) 報告發生腎血管性心臟衰竭之嚴重不良事件，服用45 mg劑量者則為0.9% (3/345)。分析這些試驗資料，無法確認哪些特定因子可以預期預防糖尿病療法後發生腎血管性心臟衰竭的風險會增加。

第二型糖尿病和腎血性心臟衰竭 (收縮功能障礙)：在一項24週的上市後安全性研究中，比較pioglitazone (n=262) 和 glyburide (n=256) 對於下列病人的療效：罹患紐約心臟學會分組III和IV的心臟衰竭，且心臟射血分率 (ejection fraction) 低於40% (基準點EF平均為30%) 的未經控制之糖尿病病人 (基準點HbA1c平均為8.8%)。在整個研究過程中，因腎血性心臟衰竭而需住院過夜的病人，在pioglitazone為9.9%，在glyburide則為4.7%，且從未過起發現有治療差異。此一與pioglitazone有關的不良事件，在基準點即使用胰岛素的病人與超過64歲者更為明顯。治療組別之間的心血管死亡率無差異。

為患收縮心臟衰竭 (紐約心臟學會III期) 的第二型糖尿病病人開立處方時，一開始應使用pioglitazone的最低有效劑量，若隨後需要增加劑量，只能在治療數月後逐漸增加，並仔細監測是否出現體重增加、水腫、或腎血性心臟衰竭惡化的徵候和症狀。

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

在PROactive 研究中，5238 位有大血管病史的第二型糖尿病病人，在原本的藥物治療之外，服用逐漸加大劑量至一天 45mg 的 pioglitazone (n=2605) 或安慰劑 (n=2633)。(見不良反應)。使用 pioglitazone 治療所發生嚴重心臟衰竭的病人 (5.7%, n=149) 比使用安慰劑的病人 (4.1%, n=108) 比例高。發生嚴重心臟衰竭死亡的比例在 pioglitazone 者為 1.5% (n=40)，在使用安慰劑的病人為 1.4% (n=37)，在基準期使用胰島素治療的病人中，使用 pioglitazone 者發生嚴重心臟衰竭的比率為 6.3% (n=54/864)，使用安慰劑者的為 5.2% (n=47/896)。在基準期使用

Sulfonylurea 類調劑法的病人中，使用 pioglitazone 者所發生嚴重心臟病的比率為 5.8%(n=94/1624)，使用安慰劑的為 4.4%(n=71/1626)。

注意事項

一般性：

Pioglitazone hydrochloride

Pioglitazone 僅在糖尿病存在的情況下，才具有降血糖效果。所以，ACTOSMET 不得用於第一型糖尿病病人，或治療糖尿病酮酸中毒。

低血壓：服用 pioglitazone 合併降糖藥或口服降糖藥的病人，可能有低血熱的危險，可能需調整低併用藥物的劑量。

心血管：在美國的安慰劑對照性臨床試驗中，排除紐約心臟學會 III 和 IV 級心臟狀況病人，發現和安慰劑組相比，接受 pioglitazone 單一療法或併用 sulfonylurea 或 metformin 者，發生總併發症相關之嚴重心臟不良事件的比例並未增加。在糖尿病併發試驗，少數有心臟病史的病人併用 pioglitazone 和降糖藥後發生充血性心臟衰竭。在 pioglitazone 被批准前的臨床試驗中，未包括紐約心臟學會 III 和 IV 級心臟狀況病人。Pioglitazone 不適用於紐約心臟學會 III 和 IV 級心臟狀況病人。

在 pioglitazone 上市後經驗中，無論是否罹患充血性心臟病的病人，都有發生充血性心臟衰竭的病例報告。水腫：在所有美國 pioglitazone 臨床試驗中，服用 pioglitazone 的病人發生水腫頻率高於安慰劑組，且與劑量有關（參見不良反應）。在上市後經驗中，也收到開始水腫或水腫惡化的報告。水腫病人使用 ACTOSMET 應謹慎。Thiazolidinediones 包含 pioglitazone，會造成體液滯留，而加重或導致充血性心臟衰竭。因此，在 pioglitazone 應小心使用在有心臟衰竭風險的病人，並觀察病人是否有心臟衰竭(包括過度急速的體重增加、呼吸困難及/或水腫)的症狀及徵象。

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

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

	對照組 中位數 (25%-75%)	pioglitazone 15 mg 中位數 (25%-75%)	pioglitazone 30 mg 中位數 (25%-75%)	pioglitazone 45 mg 中位數 (25%-75%)
		中位數 (25%-75%)	中位數 (25%-75%)	中位數 (25%-75%)
單一療法	-1.4(-2.7/0.0) n = 256	0.9 (-0.5/3.4) n = 79	1.0 (-0.9/3.4) n = 188	2.6 (0.2/5.4) n = 79
合併療法	-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
	-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
	0.2 (-1.4/1.4) n = 182	2.3 (0.5/4.3) n = 190	3.3 (0.9/6.3) n = 522	4.1 (1.4/6.8) n = 338

註：試驗期間為 16 到 26 週

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

肝臟作用：全世界的批准前臨床試驗中，超過 4,500 名受試者接受 pioglitazone 治療。在美國臨床試驗中，超過 4,700 名第二型糖尿病患者服用 pioglitazone。在臨床研究中，無論接受藥物或發覺肝毒性或使得丙氨酸轉氨酶 (ALT) 值升高。

美國的批准前安慰劑對照臨床試驗期間，1,526 名接受 pioglitazone 治療者中，有 4 位 (0.26%) 的 ALT 值 ≥ 正常值上限的 3 倍，793 名安慰劑組病人中則有 2 位 (0.25%)。接受 pioglitazone 治療者的 ALT 升高情況是可逆的，即未確定是否與 pioglitazone 治療有關。

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

在尚未確定其與 pioglitazone 的大體、長期對照臨床試驗結果，以及其他上市後安全性資料之前，建議接受 ACTOSMET 治療的病人定期進行肝臟酵素檢測。

所有病人在接受 ACTOSMET 治療之前，應接受血清 ALT 濃度評估，接受治療之後也應按照醫藥專業人員判斷，定期接受評估。若病人症狀提示可能有肝功能障礙，例如噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、厭食或暗色尿液，也應進行肝功能檢查。病人是否應繼續接受 ACTOSMET 治療，取決於實驗室評估後的臨床判斷。若發生黃疸，則應停止藥物治療。

若臨床證據顯示病人正確服藥後 ALT 濃度超過正常值上限的 2.5 倍，則不應開始接受 ACTOSMET 治療。病人在基準點或接受 ACTOSMET 治療期間，若肝臟酵素稍升高 (ALT 濃度是正常值上限的 2.5 倍之內，應詳加評估以確定肝臟酵素上升原因。肝臟酵素稍升高者，若開始或繼續接受 ACTOSMET 治療，應小心進行並密切追蹤，包括更頻繁地監測其肝臟酵素值。若血清轉氨酶濃度上升 (ALT 超過正常值上限的 2.5 倍)，應更頻繁地進行肝功能檢查，直至濃度回復正常或治療之前的數值。若 ALT 濃度超過正常值上限的 3 倍，應停止重複檢查。若 ALT 濃度持續超過正常值上限的 3 倍，或病人有黃疸，則應停止 ACTOSMET 治療。

並發性水腫：在上市後使用經驗中發現服用 pioglitazone 或 thiazolidinediones 的糖尿病患者可能出現黃斑部水腫。有些病人出現視力模糊或視力減退現象，但有些病人是在例行性眼科檢查後診斷出此類病症。有些病人在診斷出黃斑部水腫時，有周邊水腫情況。有些病人在停用 thiazolidinedione 後，黃斑部水腫即獲得改善。目前還不清楚 Pioglitazone 和黃斑部水腫之間是否有因果關係。依照美國糖尿病學會標準治療，糖尿病病人應定期眼科醫師檢查眼睛。除此之外，糖尿病病人若主訴出現任何視覺症狀，不論其使用何種藥物，也不應其他體檢結果如何，應立即轉診眼科醫師（參見不良反應）。

骨折：在第二型糖尿病患者隨機試驗 (PROActive)（平均治療期 9.5 年），發現服用 pioglitazone 的女性骨折的發生率增加。在經過平均 34.5 個月的追蹤，服用 pioglitazone 的女性骨折發生率為 5.1%(44/870)而使用安慰劑的為 2.5%(23/905)，在研究的第一年就發現此一差異且此差異在整個研究期間都存在。大部份在女性的骨折為非骨折性骨折，包括下肢及指端上肢。pioglitazone 治療的女性骨折率為 1.7%(30/1735)，相較於安慰劑為 2.1%(37/1728)，並沒有觀察到骨折率上升。在照護病人時應考慮到骨折的危險，尤其是使用 pioglitazone 的女性病人且應注意依照目前的照護標準給予協助維持骨質的健康。

膀胱腫瘤

為期兩年的致癌性試驗中，在雄性大鼠的膀胱有發現腫瘤（參見致毒性、突變性、生殖力損害）。除此之外，在為期三年的 PROActive 臨床試驗中，隨機分到 pioglitazone 的 2605 位病人中有 4 位 (0.14%)，隨機分派到安慰劑的 2633 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一年即診斷為膀胱癌的病人，則 pioglitazone 治療組的膀胱癌病人有 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，且很少額外暴露 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])。

關於膀胱癌增加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，發現曾暴露 pioglitazone 的糖尿病病人相較於不曾暴露的病人，膀胱癌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，發現曾暴露 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 的累積劑量或累積暴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，然而在其他研究則有。因這些研究和其他研究固有的限制及不一致的結果，故無法確切解釋觀察資料。

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病人；曾有膀胱癌病史的病人，則應謹慎平衡藥性控制血糖的收益與癌症復發的未知風險。

一般性：Metformin hydrochloride

腎功能減退：已知 metformin 大部分由腎臟排泄，其蓄積及乳酸中毒之危險，隨著腎功能受損程度而增加。因此，病人的血清肌酐濃度若超過其年齡正常值上限，則不應接受 ACTOSMET 治療，因為年齡增長與腎功能降低有關，故對於高齡病人，應小心逐步調整 ACTOSMET 之劑量，以確認適當血藥濃度的劑量。老年病人，特別是 80 歲以上者，應定期監測其腎功能，一般而言，不得將 ACTOSMET 與 metformin 成分的最大劑量（參見警語，Metformin hydrochloride 劑量及用法）。

病人在開始接受 ACTOSMET 治療之前接受腎功能評估，治療後也應至少每年評估一次。若發現腎功能若下降病人可能發生腎功能障礙，則應更頻繁進行腎功能評估，一旦出現腎臟受損的證據，則應停止使用 ACTOSMET。

使用可能影響腎功能或 metformin 清除的藥物：應謹慎使用可能影響腎功能或導致血肌酐升高的藥物。

可能干擾 metformin 清除的併用藥物，例如由腎小管分泌排除的陽離子藥物（參見注意事項，藥物交互作用，Metformin hydrochloride）。

血管內注射介導造影劑的放射性檢查（例如靜脈尿路 X 光攝影、靜脈腎管 X 光攝影、血管攝影術，和血管內注射顯影劑的電腦斷層掃描(CT)）：服用 metformin 的病人若接受血管內注射介導顯影劑的檢查，可能導致急性腎功能改變，且與乳酸中毒有關（參見警語）。所以，計畫接受此類檢查的病人，在檢查之前，和檢查後 48 小時，應暫停使用 ACTOSMET，俟再評估腎功能並發現腎功能已恢復正常後，才能重新服用本藥。

缺血狀態：以缺血症為特徵的任何原因引起之心血管衰竭（休克），急性缺血性心臟衰竭、急性心肌梗塞以及其他情況，都與乳酸中毒有關，也可能引起腎前性氮血症 (prerenal azotemia)。接受 ACTOSMET 治療的病人若發生這些事件，應立即停止。

手術程序：使用 ACTOSMET 時應暫時取消任何手術程序(與限制食物和水分攝取無關的小手術除外)，除非病人恢復自覺清醒，且評估後發現腎功能已恢復正常，才能重新開始使用。

酒精攝入：已知酒精會強化 metformin 對乳酸代謝的作用，所以，應警告病人在接受 ACTOSMET 治療時勿短期或長期過量飲酒。

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

維他命 B12 濃度：在 29 週的 metformin 對照性臨床試驗期間，約 7% 病人的血清維他命 B12 濃度由正常值降至低於正常值，且無症狀。降低的原因，可能是 B12 內生性因子被藥物而造成 B12 吸收受到干擾，但很少與貧血相關。且似乎於停用 metformin 後補充 vitamin B12 後，即可迅速逆轉。建議服用 ACTOSMET 的病人應每年測量一次血液學參數值，適當探討並處理明顯異常之處（參見注意事項，一般性：Metformin hydrochloride 和實驗室檢查）。某些人（維他命 B12 或鈣攝取或吸收不足者）的維他命 B12 濃度更容易低於正常值。對這些病人而言，每 2 至 3 年例行性測量血清 B12 值也許會有幫助。

以前已控制第二型糖尿病病人的臨床試驗發現：以前以 ACTOSMET 治療良好的第二型糖尿病病人，若發生實驗室檢查值異常或臨床疾病（特別是不明確的疾病，以及難以界定的疾病），應立即評估是否出現糖尿病中毒或乳酸性酸中毒的證據。評估應包括血清電解質和體酸、血糖，以及視病人病情而檢測血中 pH 值、乳酸鹽、丙酮酸鹽及 metformin 濃度。只要發生兩種酸中毒中的任何一種，則必須立即停用 ACTOSMET，並開始進行其他適當的矯正處理（參見警語，Metformin hydrochloride）。

低血壓：一般情況下，病人單獨使用 metformin，並不會發生低血壓，但若然血漿不足、劇烈運動而未補充熱量，或同時使用其它降血糖藥物（如 sulfonylureas 或磺胺類藥），或同時吸氧，則可能造成低血壓。老年人，衰弱或營養不良病人，以及腎上腺素不足者，或酒精中毒者，特別容易發生低血壓。辨識出老年人和服用 β-腎上腺素阻斷劑的病人發生低血壓可能很困難。

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

實驗室檢查

應定期測量空腹血糖和 HbA1C，以監測血糖控制和對 ACTOSMET 的治療反應。

建議所有病人在接受 ACTOSMET 治療之前，進行肝臟酵素檢測，治療開始後則按照醫藥專業人員之臨床判斷而定定期檢測（參見注意事項，一般性：Metformin hydrochloride 和不良反應，血清轉氨酶濃度）。

應於最初定期監測血液學參數（如血紅素血容比和紅血球指數）和腎功能（血清肌酐），至少每年一次，雖然在定期監測治療時很少發生巨紅血球形嗜血(megaloblastic anemia)，但若懷疑罹患此症，應先排除維他命 B12 缺乏症。

病人資訊

應指導病人有關適量飲食指示，規律運動計畫，和定期監測血糖和 HbA1C 的重要性。承受發燒、創傷、感染或手術等壓力期間，可能必須改變藥物，應提醒病人立即尋求醫療建議。

乳酸性酸中毒的風險，症狀，以及容易形成乳酸性中毒情況，請參見警語，Metformin hydrochloride 和注意事項，一般性：應向病人說明 Metformin hydrochloride 的副作用。若發生無法解釋之換氣過度、肌肉痛、倦怠、不尋常的困倦或其他非特定症狀，應建議病人立即停用 ACTOSMET 並立即通知其醫療專業人員，在開始使用 metformin 時，經常發生腸胃症狀，在開始使用 ACTOSMET 時也可能發生，但病人若發生無法解釋的症狀、則應就醫。雖然治療後若發生腸胃症狀可能與藥物無關，但應評估此類症狀是否僅因於乳酸性中毒或其他嚴重疾病。應建議病人在接受 ACTOSMET 治療時勿過度飲酒，無論何種或酒後或酒後。病人若使用 ACTOSMET 期間若體重不尋常快速增加，或水腫，或發生呼吸急促或其他心臟衰竭症狀，應立即向醫師報告其症狀。

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

應告知病人，在接受 ACTOSMET 治療時，定期監測腎功能和血液學參數的重要性。

以 thiazolidinedione 治療，其為 ACTOSMET 藥物中之有效成分可升高血糖，可能導致一些停經前無排卵婦女排卵。因此，這些病人在服用 ACTOSMET 時，懷孕風險可能升高。因此，建議停經前婦女應採取適當避孕措施，這種可能的影響尚未在臨床試驗探討，故其發生頻率的屬未知。併用降血糖藥物可能導致低血壓。在開始進行 ACTOSMET 治療時，應向病人說明低血壓的風險、其症狀和治療，以及容易發生低血壓的情況。

應告訴病人必須遵照處方及指示服用 ACTOSMET，任何劑量改變都必須經由醫師指示，若不依照過一次劑量，除非醫師另有指示，否則到下一次用藥時間再服用即可。

藥物交互作用

Pioglitazone hydrochloride

活體內藥物-藥物交互作用研究已顯示，pioglitazone 可能是 CYP450 同形異構物 3A4 受質的微弱誘發劑。CYP2C8 的酵素抑制劑 (gemfibrozil)，可能明顯增加 pioglitazone 的 AUC；而 CYP2C8 誘發劑 (rifampin)，則可能明顯降低 pioglitazone 的 AUC。所以，在 pioglitazone 治療期間，若開始或停止使用 CYP2C8 的抑制劑或誘發劑，則可能必須根據臨床反應而改變標準劑量(參見臨床藥理學，藥物交互作用，Pioglitazone hydrochloride)。

Metformin hydrochloride

Gliburide：針對第二型糖尿病患者所進行之一項單一劑量交互作用試驗顯示，併用 metformin 及 gliburide 對 metformin 的藥物動力學及藥效，均不會造成影響。研究人員發現 gliburide 的 AUC 及 Cmax 均下降，但總體量增加。由於本試驗的設計採單一劑量服用，再加上血清中濃度及藥效之間並無相關，因此，這項交互作用的臨床意義尚無法確定。

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

Nifedipine：一項針對正常健康受試者所作的單一劑量，metformin-nifedipine 藥物交互作用研究證實，共用投予 nifedipine 會使血藥 metformin Cmax 和 AUC 分別增加 20% 和 9%，並增加尿中排泄量。Tmax 和半衰期不受影響。Nifedipine 似乎會強化 metformin 的藥效。Metformin 對 nifedipine 的藥效極小。

減少 Metformin 排泄的藥物：併用會影響參與 metformin 腎排泄的一般腎小管運輸系統的藥品(如：有機陽離子轉運蛋白 OCT2)的多重藥物及毒物排除蛋白 [MATE] 抑制劑，如 ranolazine, vandetanib, dolutegravir 及 cimetidine)可能增加 metformin 的全身性暴露量，增加乳酸中毒的風險（參見臨床藥理學）。需考慮併用的益處與風險。

其他：某些藥物容易造成高血壓，並可能導致血鹽失衡。這些藥物包括 thiazides 和其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazines、甲狀腺藥物、噁嗪素、口服避孕藥、phenytoin、菸鹼酸、擬交感神經作用劑、鈣離子通道阻斷劑和 ioniazid。若以上藥物投予至接受 ACTOSMET 之病人時，應警告觀察病人是否能夠適當血糖控制。健康志願者在單一劑量交互作用研究中，共同投予 metformin 和 propranolol 以及 metformin 和 ibuprofen，其藥物動力學均不受影響。

Metformin 之血藥蛋白結合率不穩定，因此比較不會與高度蛋白結合藥物產生交互作用，例如 salicylates、sulfonamides、chloramphenicol 和 probenecid。

致毒性：突變性、生殖力損害

ACTOSMET

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

Pioglitazone hydrochloride

在一項公衆和猴大量所執行之兩年致癌性試驗，使用最高 63 mg/kg 口服劑量（根據每平方公里的毫克數 (mg/m²)，約為人類口服最高建議劑量 45 mg 的 14 倍）。除膀胱以外，未發現任何器官產生藥物誘發之誘發腫瘤。在使服用 4 mg/kg/day 和以上劑量的公衆，發現慢性及/或急性過速性細胞增殖（根據 mg/m²，大約等於人類口服最高建議劑量）。一項兩年致癌性試驗以公衆和猴小劑量執行，口服劑量高達 100 mg/kg/day（根據 mg/m²，約為最大建議人類口服劑量之 11 倍）。在任實驗動物均未發現藥物誘發之腫瘤。在系列基因毒性試驗中，pioglitazone 無致突變性，包括阿氏菌逆突變試驗 (Ames 菌回分析)、哺乳類細胞正向突變試驗分析 (CHO-Hprt 和 AS52 Xprt)，利用中國倉鼠肺細胞 (CHL) 進行的體外細胞遺傳學

分析、非排定DNA合成分析以及活體內微核分析，公大鼠和母大鼠在交配和生產之前和當時，口服高達40 mg/kg 的pioglitazone HCl（根據mg/m²，約為人類口服最大建議劑量的9倍），對生殖力無不良影響。

Metformin hydrochloride

長期致癌性試驗已在大鼠（用藥期為104週）和小鼠（用藥期為91週）執行，劑量分別高達900 mg/kg/day 和 1500 mg/kg/day。根據體表面積比較，這些劑量約為人類每天服用ACTOSMET劑量之2000 mg metformin成份的4倍。在公小鼠或母小鼠，均未發現metformin致癌性之證據。同樣地，亦未發現metformin對公大鼠具有致強癌的能力。然而，以900 mg/kg/day治療的母大鼠，產生良性間質性子宮宮內的發生率增加。在以下體外測試中，無證據顯示metformin可能具有致癌性：沙門氏菌逆突變測試(Ames test) (S. typhimurium)、基因突變測試（小鼠淋巴瘤細胞）或染色體異常測試（人類淋巴細胞）。小鼠活體微核測試結果亦為陰性。

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

動物毒理學

Pioglitazone hydrochloride

已發現口服ACTOSMET之pioglitazone HCl成分的 小鼠（100 mg/kg）、大鼠（4 mg/kg和以上）及 狗（3 mg/kg）（根據mg/m²，小鼠、大鼠和狗所用劑量分別約為最大建議人類每日口服劑量之11、1 和 2倍），發生心臟肥大。在一項為期一年的大鼠研究中，口服劑量160 mg/kg/day（根據mg/m²，約為最大建議人類口服劑量之35倍），造成明顯心臟功能不全導致藥物相關性死亡。在一項為期13週的試驗中，發現口服8.9 mg/kg（含）以上劑量（根據mg/m²，約為最大建議人類口服劑量之4倍）的發于發生心臟肥大，但在一項52週的試驗中，口服劑量高達32 mg/kg（根據mg/m²，約為最大建議人類口服劑量之13倍），則並未發現心臟肥大。

懷孕：

風險摘要：

ACTOSMET或pioglitazone使用於懷孕婦女的数据有限，不足以確定藥物相關的重大出生缺陷或流產的風險。已發布的關於懷孕期間使用metformin的研究尚未指出metformin與重大出生缺陷或流產風險有明確的關聯（參見**數據**）。懷孕時糖尿病控制不佳對母體與胎兒有相關風險（參見**臨床考量**）。

在動物生殖研究中，分別於懷孕的大鼠和兔子於器官形成期投與劑量達相當臨床劑量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。另，分別於懷孕的Sprague Dawley大鼠和兔子於器官形成期投與劑量達相當臨床劑量2000毫克的2倍與6倍的metformin（根據體表面積計算），並無觀察到發育上的不良影響（參見**數據**）。

具有懷孕前糖尿病且HbA1c>7%的婦女，發生重大出生缺陷的背景風險估計為6-10%，並曾有報告HbA1c>10%的婦女，其背景風險高達20-25%。尚未知此特定族群流產的背景風險。在美國總人口中，估計在臨床辨認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/或胚胎/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相關中毒、子癲前症、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、巨大胎兒相關發生率的風險。

數據：

人類數據

從上市後研究公佈的數據並未報導在懷孕期間使用metformin與重大出生缺陷、流產或母體不良或胎兒結果有明確的關聯性。然而，因為方法學上的限制，包括樣本數小以及對照組不一致，這些研究無法絕對確立沒有任何metformin相關的風險。

動物數據

Pioglitazone 和 Metformin hydrochloride

尚無針對ACTOSMET複方產品進行動物生殖研究，以下數據為依據ACTOSMET個別成分所進行的研究。

Pioglitazone hydrochloride

對懷孕的大鼠於器官形成期投于pioglitazone，依據體表面積，在20 mg/kg（相當於臨床劑量45毫克的5倍）並未導致發育上的不良反應，然而，在40及80 mg/kg（相當於臨床劑量45毫克的9倍以上）則發現延遲分娩和胚胎-胎兒活動力降低，對懷孕的兔子於器官形成期投于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）則發現胚胎-胎兒活動力降低。對懷孕後期與哺乳期的大鼠，依據體表面積，投于劑量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。

Metformin Hydrochloride

在高達 600 mg/kg/day 的劑量下，metformin hydrochloride對器官形成期的懷孕Sprague Dawley大鼠和兔子，沒有導致發育上的不良反應。根據體表面積換算(mg/m²)，600 mg/kg/day 的劑量對大鼠與兔子而言，分別相當於暴露的臨床劑量2000毫克的2到6倍。

哺乳

風險摘要

沒有關於ACTOSMET或pioglitazone分泌到人類乳汁、對哺乳嬰兒或對乳汁分泌影響的資料。Pioglitazone會分泌到大鼠乳汁，然而因為物種特異性的泌乳生理差異，動物數據可能無法可靠的預測在人類乳汁中的藥物濃度。有限的已發佈研究報導metformin會出現在人類乳汁（參見**數據**）。然而關於對哺乳嬰兒的影響，並未有完整的資料，對乳汁分泌的影響也沒有可用的資料。需衡量哺乳嬰兒發育及健康的益處與母親對ACTOSMET的臨床需求，以及ACTOSMET或母體疾病狀況對哺乳嬰兒的任何潛在不良反應。

數據

已發布的臨床哺乳研究顯示metformin會出現在人類乳汁，在嬰兒體內的劑量約為母體依體重調整後劑量的0.11%到1%，在乳汁/血漿比率範圍在0.13到1之間。然而因為樣本數小且在嬰兒收集到的不良反應數據有限，這些研究的設計無法確立metformin在哺乳期間使用的風險。

具生殖潜力的女性與男性

使用ACTOSMET治療時，需與更年期前婦女討論意外懷孕的可能性，因為可能使部分無排卵的女性引起排卵。

兒童使用

尚未確立兒童病人使用ACTOSMET的安全性和有效性。由於缺乏長期安全性數據，不建議兒科糖尿病病人接受ACTOSMET治療。該藥物之成份pioglitazone，可能導致骨折及其他不良作用，目前醫界尚未評估ACTOSMET成份對於該病人族群的風險（見**警語及注意事項**）。

老年人使用

Pioglitazone hydrochloride

在pioglitazone的安慰劑對照性臨床試驗中，約有500名65歲以上病人。這些病人使用pioglitazone的有效性和安全性與年輕病人無顯著差異。

Metformin hydrochloride

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

不良反應

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

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

比較pioglitazone 30 mg 加 metformin 和 pioglitazone 45 mg 加 metformin的24週研究顯示，將任何合併治療組中至少5%病人發生的不良事件發生率和類型列於表4；兩治療組因不良事件而導致中止參與研究試驗的比例分別是7.8% 和 7.7%。

表 4. 在24週試驗期間，任何治療組 ≥ 5% 病人發生的不良事件

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

接受pioglitazone和metformin併用治療，和pioglitazone單一治療組，所發生的臨床不良事件大多類似，在對照性臨床試驗中，安慰劑和pioglitazone單一治療組中至少5%病人發生的其他不良事件，分別為肌肉痛（2.7% 和 5.4%）、牙齒疾病（2.3% 和 5.3%）、糖尿病惡化（8.1% 和 5.1%）和咽炎（0.8% 和 5.1%）。在美國的雙盲研究中，接受pioglitazone 加 metformin治療之病人報告發生貧血的比例≤ 2%（參見**注意事項，一般性：Pioglitazone hydrochloride**），在單一療法研究中，接受pioglitazone治療的病人報告發生水腫的比例約4.8%（劑量從7.5 mg到45 mg），安慰劑對照組則為1.2%。大多數事件的強度為輕微到中度（參見**注意事項，一般性：Pioglitazone hydrochloride**）

前體性 Pioglitazone 在大血管事件的臨床試驗（PROactive）

在 PROactive 研究中，有 5238 位之前有大血管病史的第二型糖尿病患者，在原本的藥物治療之上，服用逐漸加大劑量、達最大劑量 45mg 的 pioglitazone (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、硝酸鹽、利尿劑、阿斯匹林、statins、fibrates(降血脂藥物))。病人的平均年齡為 61.8 歲，平均糖尿病齡為 9.5 年，平均 HbA1C 為 8.1%，平均追蹤期間為 34.5 個月。這個試驗主要目的是研究 pioglitazone 用於死亡率及高危險性大血管疾病的第二型糖尿病患者，在死亡率以及大血管疾病罹病率的情形。最主要的變相是指到心血管綜合指標中任何一項第一次發生的時間(見下表 8)。雖然 pioglitazone 及安慰劑在這些綜合指標的三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未增加。

發生第一次及發生總和在每一種心血管併發症要素指標的數量	安慰劑 N=2633		Pioglitazone N=2605	
	第一次發生	發生總和	第一次發生	發生總和
心血管事件				
任何發生事件				
不論死因的死亡	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
心導管治療	101	240	101	195
關節截肢	15	28	9	28
冠動血管繞道術	57	92	71	115

上市後經驗：

Pioglitazone

糖尿病性黃斑部水腫新生或惡化，伴隨視力減退（參見**注意事項，一般性：Pioglitazone hydrochloride**）致命或非致命的肝臟衰竭（參見**注意事項，一般性：Pioglitazone hydrochloride**）

Metformin

膽汁鬱積性、肝細胞和混合性肝細胞肝損傷

實驗室異常

血液學：Pioglitazone可能造成血紅素和血色素降低，這種降低情況似乎與pioglitazone的劑量有關。在所有臨床試驗中，接受pioglitazone治療的病人，其平均血紅素值降低2%-4%，這些變化通常發生在治療後4-12週內，此後則維持相當穩定。這些變化可能與pioglitazone治療相關的血液體積增加有關，與任何明顯的血液學臨床作用率有關聯（參見**注意事項，一般性：Pioglitazone hydrochloride**）。在29週的metformin對照性臨床試驗期間，約7%病人的血清維他命B12濃度，由過去正常值降至低於正常值，無臨床表徵。可能是B12-內生性因子複合物使得造成B12吸收受到干擾，因而造成維他命B12濃度降低，但與貧血有關則非常罕見，且於停用metformin或補充維他命B12後即可迅速逆轉（參見**注意事項，一般性：Metformin hydrochloride**）。血液轉氨酶濃度：在美國所有臨床試驗期間，接受pioglitazone治療的4,780名病人中，有14位（0.30%）在治療期間的ALT超過正常值上限的3倍（含）。所有病人的ALT追蹤值均有可逆性上升情況。接受pioglitazone治療的病人中，最後一次回診的膽紅素、天門冬氨酸轉氨酶（AST）、ALT、碱性磷酸酶以及γ-羧胺轉移酶（GGT）平均值，均比基準點時低。接受pioglitazone治療病人，因肝功能檢查異常而退出美國臨床試驗的比例約0.9%。

在核准前的臨床試驗中，無特殊異體質藥物反應導致肝衰竭之案例（參見**注意事項，一般性：Pioglitazone hydrochloride**）。肌酸酐濃度（CPK）濃度：在必須進行實驗室檢測的pioglitazone臨床試驗期間，發現CPK偶爾會暫時升高。有9位病人超過正常值上限的10倍（2150-11400 IU/L值）。其中6位病人繼續使用pioglitazone，2位病人在CPK值升高時已完成研究藥物的使用，另外1位病人則因CPK升高而停止使用研究藥物。這些升高現象後來解除，且無明顯臨床後遺症。不清楚這些事件與pioglitazone治療的關係。

藥物過量

Pioglitazone hydrochloride

在對照性臨床試驗期間，出現一例pioglitazone過量的個案報告。一位男性病人每日服用120 mg，持續4天，然後每日服用180 mg，持續7天。這段期間病人否認出現任何臨床症狀。若發生藥物過量事件，應根據病人之臨床表徵及症狀而服用適當的支持性治療。

Metformin hydrochloride

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

供應方式

ACTOSMET為pioglitazone hydrochloride 15 mg（藍錠）/metformin hydrochloride 850 mg弱交互錠劑；15 mg/850 mg 弱交互錠劑：為白色到灰白色橢圓片形膜衣錠，一面有“4833M”，另一面有“15/850 mg”字樣。貯存：貯存於25°C 以下，保持容器密封、防水防潮。

版本：USPI R15 (Dec 2017)

製造廠(mixing & pulverization process of pioglitazone): Takeda Ireland Limited

廠址: Grange Castle Business Park, Dublin 22, Ireland

製造廠(bulk tabletting): Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.

廠址: 326 Yokanachi, Toyama-City, Toyama 939-8221, Japan

分裝包裝廠: 歐伯生技醫藥股份有限公司

廠址: 新竹縣湖口鄉光復路1號

藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司

地址: 台北市信義區松高路1號17樓

電話: 0800-008-999

