”西班牙”梵帝美膜衣錠 2 毫克/500 毫克

Avandamet F.C.Tablets 2mg/500mg”Spain”

本藥須由醫師處方使用　　衛署藥輸字第 024459 號

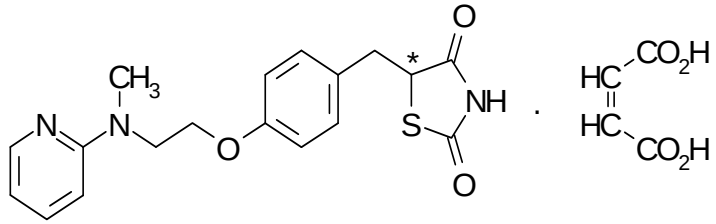
- **Rosiglitazone 如同其他 thiazolidinedione 類降血糖藥會對某些病人造成或是惡化其充血性心衰竭(見*不良反應*)。在開始使用 *AVANDAMET* 及調升劑量後，應監測病人心臟衰竭的徵兆或是症狀(包括過度、快速的體重增加，呼吸困難 及/或水腫)，一但發現這些徵兆或是症狀，應依據現行對心臟衰竭之照護標準處理。此外，應考慮停用或降低 *AVANDAMET* 的劑量。**
- **不建議 *AVANDAMET* 使用於心臟衰竭症狀之病人。**
- **禁止心臟衰竭狀態第 3 級或第 4 級(紐約心臟協會『NYHA』Class III 或 IV cardiac status)的病人使用 *AVANDAMET*。**

【定性與定量組成】

AVANDAMET™ (Rosiglitazone maleate 與 Metformin HCl 錠)含有兩種口服用於治療第二型糖尿病的降血糖藥，rosiglitazone 和 metformin。

Rosiglitazone 為一口服抗糖尿病藥物，主要經由提高對胰島素的感受性而發揮作用。Rosiglitazone 可降低循環中胰島素的濃度，同時改善對血糖的控制。以動物模型進行的藥理學研究顯示，rosiglitazone 促進肌肉及脂肪組織對胰島素的感受性，並抑制肝臟的葡萄糖生成作用。Rosiglitazone 與 sulfonylureas、biguanides 或 alpha-glucosidase 抑制劑均無化學結構上或功能上的關聯性。 Rosiglitazone 的化學式為 (±)-5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione, (*Z*)-2-butenedioate (1:1)，分子量為 473.52 (游離態為 357.44)。此分子含有一單一對掌中心 (single chiral center)，並以外消旋鹽 (racemate) 的型態呈現.。由於這兩種光學異構物會快速互相轉換，因此在功能上是無法加以辨別的。

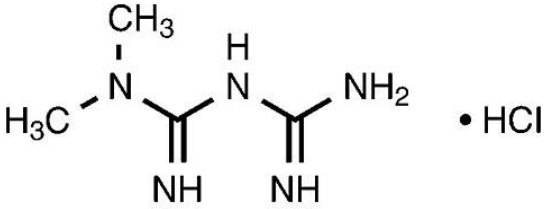
Rosiglitazone 的分子式為 $C_{18}H_{19}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4$。Rosiglitazone 為白色至灰白色固體；其熔點範圍為 122° 至 123°C。Rosiglitazone 的 pKa 值為 6.8 及 6.1；易溶於乙醇及 pH 值為 2.3 的緩衝水溶液；在生理範圍內，其溶解度會隨 pH 值升高而降低。其結構式為：



rosiglitazone maleate

Metformin (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) 與任何其他種類的降血糖藥均無化學結構上或藥理學上的關聯性。Metformin 為白色至灰白色固體；分子式為 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$；分子量為 165.63。Metformin 可溶於水，幾乎不溶於

丙酮、乙醚及氯仿；metformin 的 pK_a 值為 12.4；1% 的 metformin 水溶液 pH 值為 6.68。其結構式如下：



Metformin Hydrochloride

【劑型】

AVANDAMET 為口服投予劑型，製成 1 毫克/500 毫克；2 毫克/500 毫克及 4 毫克/500 毫克及 2 毫克/1000 毫克及 4 毫克/1000 毫克錠劑，分別含有 rosiglitazone maleate(相當於 1, 2 或 4 毫克的純游離態)及 metformin hydrochloride(500 毫克或 1000 毫克相當於 390 毫克或 780 毫克的純游離態)。

【適應症】

其他口服降血糖藥品適當合併治療之後均無法良好控制血糖或無法耐受時之第二型糖尿病。

重要的使用限制：

- 因為其作用機制的關係，rosiglitazone 只有在內生性胰島素存在的情況下才會產生作用。因此，rosiglitazone 不可用於第一型糖尿病的患者，或用於治療糖尿病酮酸症。
- 不建議合併使用 rosiglitazone 和胰島素。

【劑量與用法】本藥須由醫師處方使用

AVANDAMET 的治療應依照各個患者而定。應以空腹血糖 (FPG) 來評估 *AVANDAMET* 治療效果。

AVANDAMET 可以與食物併用或是空腹服用。與食物併用或是進食後服用可能會減少與 metformin 有關的腸胃道症狀。

族群:

成人:

以 *AVANDAMET* 做為起始治療：建議的 *AVANDAMET* 起始劑量為 2mg/500mg 每天兩次，特別是對 HbA1c >11%或是 FPG >270 mg/dL 的患者。然而，某些患者起始劑量可考慮給 2mg/500mg 每天一次。慢慢增加劑量可以減少主要因 metformin 引起的腸胃道副作用。

如果患者在四週後仍未達到適當控制，*AVANDAMET* 的劑量可以以每日 2mg/500mg 的幅度增加，最高可達每日 8mg/2000mg 分次給藥，metformin 之每日最高劑量為 3 gm。

以 *AVANDAMET* 做為第二線治療：*AVANDAMET* 的劑量需根據患者目前使用 rosiglitazone 及(或)metformin 劑量做調整。

無法以 metformin 單一療法獲得適當控制的患者：*AVANDAMET* 的一般起始劑量為 4mg rosiglitazone(每日總量)加上正在服用的 metformin 劑量(見表 1)。
無法以 rosiglitazone 單一療法獲得適當控制的患者：*AVANDAMET* 的一般起始劑量為 1000mg metformin(每日總量)加上正在服用的 rosiglitazone 劑量(見表 1)。

表 1. *AVANDAMET* 做為第二線治療的起始劑量

之前的治療	***AVANDAMET* 的一般起始劑量**	
每日總量	錠片強度	錠片數目
Metformin*		
1000mg/天	2mg/500mg	1 顆，一日兩次
2000mg/天	2mg/1000mg	1 顆，一日兩次
Rosiglitazone		
4mg/天	2mg/500mg	1 顆，一日兩次
8mg/天	4mg/500mg	1 顆，一日兩次

*針對 metformin 每日劑量介於 1000 至 2000mg 的病人，使用 ***AVANDAMET*** 治療的起始劑量應單獨決定。

從分別服用 rosiglitazone 及 metformin 錠片的合併療法轉換：*AVANDAMET* 的一般起始劑量為正在服用的 rosiglitazone 及 metformin 劑量。
如果需要其他的血糖控制時：*AVANDAMET* 的每日劑量可以以 4mg rosiglitazone 及(或)500mg metformin 的幅度增加，最高可達每日最大建議劑量 8mg/2000mg。調整劑量所得到的最大效果，對 rosiglitazone 成分在 8 到 12 週、對 metformin 成分在 1 到 2 週內，未必能見到。
並無特別針對之前以其他口服降血糖製劑治療的病人進行的相關研究，以檢驗這類患者轉換至以 *AVANDAMET* 治療的安全性及有效性。第二型糖尿病患者任何治療上的改變皆應審慎處理並適度監測，因為血糖控制可能發生變化。
當 *AVANDAMET* 與其他藥物併用時，可能需調整 rosiglitazone 或 metformin 成分的劑量(見*警語及注意事項*、*交互作用*、*藥物動力學*)。

兒童:
並無資料可支持 18 歲以下兒童使用 *AVANDAMET*，因此不建議使用。

老人:
大於 80 歲之老年患者不建議開始使用 Metformin 治療，Metformin 用於治療 80 歲以下之老年患者時，應特別謹慎。
AVANDAMET 用於老年患者的起始及維持劑量應採保守的方式，因為這類患者的腎臟功能可能會下降。任何劑量的調整應以謹慎評估腎功能為基礎。一般而言，年長，操勞過度及營養不良病人服用 *AVANDAMET* 時，不應將劑量調整至最大劑量。須監測腎功能，尤其是針對老年人，以預防 metformin 引起的乳酸酸血症(*見警語及注意事項*)。

腎功能不全:
見*禁忌症，警語及注意事項*。

肝功能不全：

對於輕度肝功能不全 (Child-pugh A ，級數 6 或更低) 之病患不需調整 rosiglitazone 的劑量。然而，由於併用 rosiglitazone 與 metformin 的經驗很有限，所以不建議肝功能不全患者使用 *AVANDAMET*。(見*藥物動力學*、*肝功能不全*)

【禁忌症】

***AVANDAMET* 禁用於下列患者：**

- **先前曾對 rosiglitazone、metformin 或本品中之任何其它成分出現過敏反應者。**
- **糖尿病酮酸酸血症或昏迷。**
- **腎衰竭(例如：男性血清肌胺酸酐濃度≧1.5 mg/dL 或女性≧1.4 mg/dL)。**
- **禁止心臟衰竭狀態第 3 級或第 4 級(紐約心臟協會『NYHA』 class III 或 IV cardiac status)的病人使用 rosiglitazone (見*警語及注意事項*)。**

【警語及注意事項】

第一型糖尿病患：

由於作用機制的關係，rosiglitazone 只有在胰島素存在的情況下有效，因此，*AVANDAMET* 不應使用於第一型糖尿病患者。

停經前無排卵女性：

採用 rosiglitazone 治療，正如其他的 thiazolidinedione 類降血糖藥，可能造成一些停經前無排卵的女性產生排卵作用。 服用 *AVANDAMET* 時，由於它能促進胰島素的敏感性，這些患者懷孕的可能性可能會增高。因此應該建議停經前婦女採取適當的避孕措施。不曾有臨床研究特別探討這個可能的作用，因此無法得知其發生的頻率。

雖然在前臨床研究中曾發現荷爾蒙不平衡的現象(見*臨床前安全性資料*)，但仍未知該發現的臨床重要性。若發生非預期的月經功能失調，應該重新檢視繼續以 *AVANDAMET* 治療的效益。

心臟衰竭

Rosiglitazone，與其他 thiazolidinediones 類藥物一樣，單獨使用或與其他抗糖尿病藥物併用時，可能會導致體液滯留，嚴重時，可能造成心臟衰竭。應該觀察病患是否出現心臟衰竭的徵兆與症狀。若此類徵兆與症狀出現，應按照目前的照護標準處理心臟衰竭。此外，也必須考慮是否停用或降低 rosiglitazone 的使用劑量。接受 rosiglitazone 治療的 NYHA 第 I 級及第 II 級充血性心臟衰竭(congestive heart failure, CHF)的病患，出現心血管不良事件的風險較高。針對患有第 2 型糖尿病及紐約心臟協會第 1 與第 2 級 CHF (射出分率≤45%)且正在接受抗糖尿病及 CHF 治療的 224 位病患進行了一項為期 52 週、雙盲、安慰劑對照的心臟超音波研究。由獨立委員會根據既定的標準，針對體液相關事件(包括充血性心臟衰竭)及心血管住院病例進行盲性評估。除了委員會的判決外，其他心血管不良事件則由試驗主持人進行通報。雖然沒有觀察到射出分率自基線的改變在治療上有出現任何差異，但是在這個為期 52 週的研究中，有觀察到接受 rosiglitazone 治療的病患比安慰劑組病患出現更多的心血管不良事件。(見表 2)

表 2. 充血性心臟衰竭(NYHA 第 I 級及第 II 級)病患(另外也同時接受抗糖尿病及 CHF 的治療)接受 rosiglitazone 或安慰劑治療後出現的緊急心血管不良事件

事件	Rosiglitazone n (%), N=110	安慰劑 n (%), N=114
經判定		
心血管事件導致的死亡	5 (5)	4 (4)
CHF 惡化	7 (6)	4 (4)

– 住院(有過夜) – 住院(無過夜)	5 (5) 2 (2)	4 (4) 0 (0)
發生水腫或水腫情況惡化	28 (25)	10 (9)
發生呼吸困難或呼吸困難情況惡化	29 (26)	19 (17)
CHF 藥物增加	36 (33)	20 (18)
心血管事件導致的住院*	21 (19)	15 (13)
試驗主持人通報，未經判定		
缺血性不良事件 – 心肌梗塞 – 心絞痛	10 (9) 5 (5) 6 (5)	5 (4) 2 (2) 3 (3)

*包括因為任何心血管原因而住院。

一項長期、針對第二型糖尿病患者所做的心血管指標試驗(RECORD)顯示，接受 rosiglitazone 治療的患者有較高的心衰竭發生率[2.7% (61/2220)，相較於活性對照組的 1.3%(29/2227)危險比(hazard ratio，HR)：2.10 (95% CI：1.35, 3.27)]。

不建議 *AVANDAMET* 使用於心臟衰竭症狀之病人。禁止心臟衰竭狀態第 3 級或第 4 級(紐約心臟協會『NYHA』Class III 或 IV cardiac status)的病人使用 *AVANDAMET*（見 *Boxed Warning*）。

患者經歷急性冠狀動脈症狀並未在 rosiglitazone 對照的臨床試驗中被探討。有鑑於急性冠狀動脈症狀患者具潛在的危險性惡化為心臟衰竭，曾有急性冠狀動脈事件的患者並不建議起始使用 *AVANDAMET*。另外，在急性期時應考慮停止服用 *AVANDAMET*。

心臟狀況屬於 NYHA 第 3 級或第 4 級(含 CHF 或不含 CHF)的病患未曾在控制的臨床試驗中被研究過，並不建議屬於 NYHA 第 3 級與第 4 級的心臟病病患使用 *AVANDAMET*。

心肌缺血

以 rosiglitazone 治療的病人發生心肌缺血之風險性證據並不一致。由 42 項 rosiglitazone 臨床試驗(多為短期)的回溯性整合分析結果顯示，在安慰劑控制試驗中 rosiglitazone 與增加心肌缺血的風險有關，然而在有效藥控制試驗中卻無此關聯。此一風險也未被一項以 rosiglitazone 與比較藥品進行個別、大型、長期、對心血管評估 (平均追蹤時間為 5.5 年) 的試驗所證實。心肌缺血和 rosiglitazone 之間的因果關係尚未被確認(見不良反應、臨床研究-心血管安全性)。此外，對於第 2 型糖尿病患者的大血管風險與利益，口服抗糖尿病藥物(包括 thiazolidinediones) 的比較性作用尚無結論性證明。

第 2 型糖尿病是冠狀動脈心臟病和發生心肌缺血引發不良後果的主要危險因子。故選擇各個抗糖尿病藥物時，應確實考量心血管風險因素並適時採取調整措施。

主要心血管不良事件

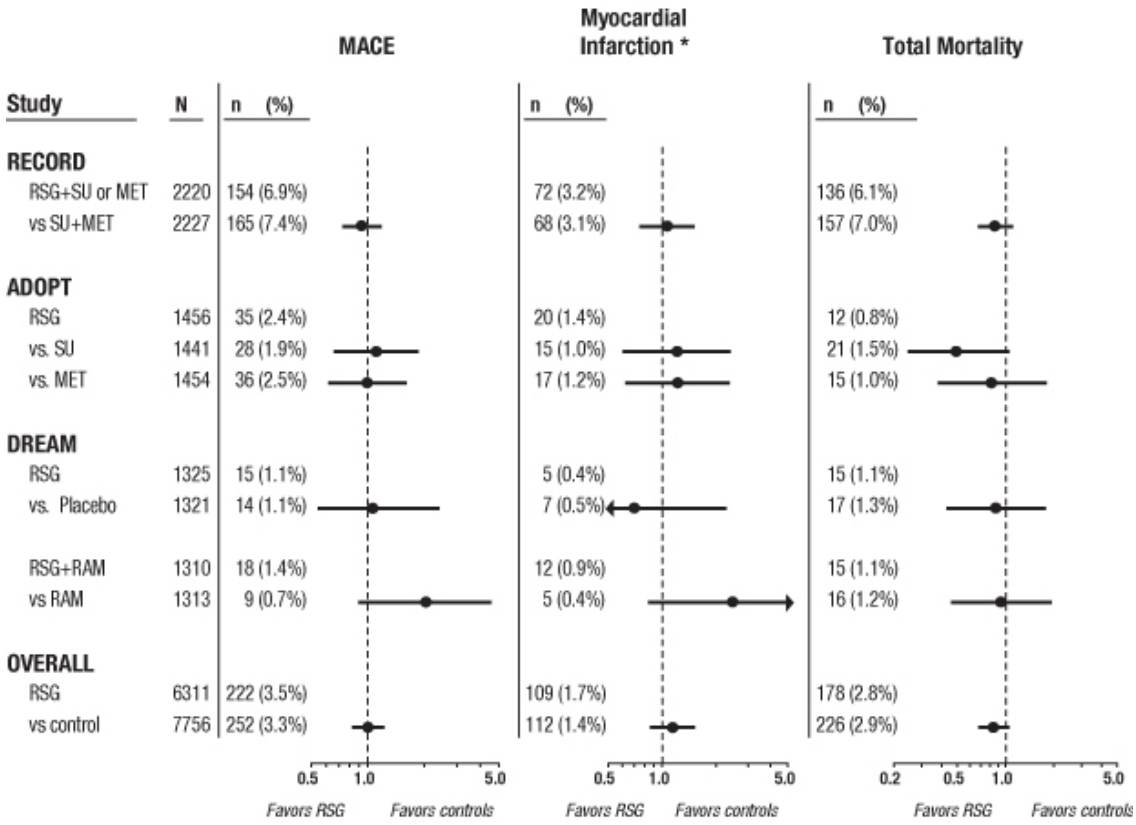
來自長期、前瞻性、隨機分配、使用 rosiglitazone 和使用 metformin 或 sulfonylureas 比較的對照臨床試驗資料，特別是心血管指標試驗(RECORD)顯示，並未觀察到整體死亡率或重大心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)或其個別成分指標(components)的差異。針對大部分短期試驗所做的統合分析顯示，相較於安慰劑，rosiglitazone 出現心肌梗塞的風險增加。

在大型、長期、前瞻性、隨機分配、有對照組的 rosiglitazone 試驗中的心血管事件：RECORD 是一項前瞻性設計的心血管指標試驗(平均追蹤時間 5.5 年；4,447 位患者)，比較 metformin 或 sulfonylurea (N = 2,220)加上 rosiglitazone，以及對照組合

併 metformin 與 sulfonylurea (N = 2,227)，使用於第二型糖尿病患者時的情形。在主要試驗指標心血管住院或心血管死亡方面，rosiglitazone 相較於對照組經證實具非劣性[危險比(hazard ratio, HR)為 0.99 (95% CI：0.85, 1.16)]，顯示在心血管病變或死亡方面的整體風險並未增加。總死亡率和 MACE 的危險比和主要試驗指標一致，而 95%的 CI 同樣地將 rosiglitazone 風險增加 20%的可能性排除。MACE 個別成分指標的危險比為中風 0.72 (95% CI：0.49, 1.06)，心肌梗塞 1.14 (95% CI：0.80, 1.63)，及心血管死亡 0.84 (95% CI：0.59, 1.18)。

RECORD 的結果和 2 項先前執行的長期、前瞻性、隨機分配的對照臨床試驗(每項試驗期間> 3 年，總共納入 9,620 位患者) (見圖 1)的結果一致。就葡萄糖耐受障礙的病人(DREAM 試驗)而言，雖然被分配到 rosiglitazone 併用 ramipril 受試者的心血管事件發生率高於被分配到 ramipril 單一療法的受試者，但是在 MACE 及其個別成分指標，rosiglitazone 和安慰劑之間的差異並無統計上顯著的意義。對於起始使用口服藥物單一治療的第二型糖尿病患者(ADOPT 試驗)而言，使用 rosiglitazone 和 metformin 或 sulfonylurea 之間在 MACE 及其個別成分指標並無統計意義的差異。

圖 1. 長期試驗中 rosiglitazone 相較於對照組在 MACE、心肌梗塞以及總死亡率風險的危險比



RSG = rosiglitazone; SU = sulfonylurea; MET = metformin; RAM = ramipril
* Myocardial infarction includes fatal and non-fatal MI plus sudden death

*心肌梗塞包括致命和非致命的心肌梗塞和猝死

52 項臨床試驗中的心血管事件：一項針對 52 項雙盲、隨機分配、對照設計、以評估對第二型糖尿病的降血糖效果之臨床試驗所做的統合分析(平均持續 6 個月)，顯示 rosiglitazone 相較於那些對照藥物，其心肌梗塞的風險出現具有統計意義的增加

[0.4%相較於 0.3%；勝算比：1.8、(95% CI：1.03, 3.25)]。Rosiglitazone 相較於那些對照藥物，觀察到 MACE 出現不具統計意義的風險增加(勝算比：1.44，95% CI：0.95, 2.20)。安慰劑對照試驗中，有觀察到使用 rosiglitazone 發生心肌梗塞的風險增加，其具有統計意義[0.4%相較於 0.2%，勝算比：2.23 (95% CI：1.14, 4.64)]而發生 MACE 的風險出現不具統計意義的增加[0.7%相較於 0.5%，勝算比：1.53 (95% CI：0.94, 2.54)]。在有效藥物對照試驗中，發生心肌梗塞或 MACE 的風險均未增加。

*以rosiglitazone做為合併治療的長期試驗(RECORD)：*RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes)是針對使用metformin或sulfonylurea (glyburide、gliclazide或glimepiride)最大劑量仍無法妥善控制第二型糖尿病的受試者，執行一項多中心、隨機分配、開放式、非劣性試驗，以比較隨機分配至與rosiglitazone併用，以及與metformin或sulfonylurea併用的患者達到心血管死亡或心血管住院等綜合心血管指標所需的時間。該試驗納入了之前接受過metformin或sulfonylurea單一療法但無效的患者；對metformin無效者(n = 2,222)被隨機分配到併用rosiglitazone組(n = 1,117)或併用sulfonylurea組(n = 1,105)，而對sulfonylurea無效者(n = 2,225)被隨機分配至併用rosiglitazone組(n = 1,103)或併用metformin組(n = 1,122)。患者於試驗期間接受治療，目標為HbA1c ≤ 7%。

本試驗的患者平均年齡 58 歲，其中 52%為男性且平均追蹤期間達 5.5 年。Rosiglitazone 證實了相較於活性對照組，在心血管住院或心血管死亡等主要試驗指標具非劣性(危險比：0.99，95% CI：0.85 - 1.16)。就次要試驗指標方面，除了充血性心衰竭以外，兩組之間並無明顯差異(見表 3)。被隨機分配到 resiglitazone 組的患者發生充血性心衰竭的機率明顯較高。

表 3. RECORD 試驗的心血管結果

主要試驗指標	**Rosiglitazone N=2,220**	**活性對照組 N=2,227**	**風險比**	**95%信賴區間 (CI)**
CV 死亡或 CV 住院	321	323	0.99	0.85-1.16
次要試驗指標				
所有原因死亡	136	157	0.86	0.68-1.08
心血管死亡	60	71	0.84	0.59-1.18
心肌梗塞	64	56	1.14	0.80-1.63
中風	46	63	0.72	0.49-1.06

CV 死亡、心肌梗塞或中風	154	165	0.93	0.74-1.15
心臟衰竭	61	29	2.10	1.35-3.27

被隨機分配至併用 rosiglitazone 和 metformin 組，或併用 rosiglitazone 和 sulfonylurea 組的受試者，相較於被分配至併用 metformin 和 sulfonylurea 組的受試者，骨折的發生率增加(8.3%相較於 5.3%)。絕大多數通報的骨折在於上肢和下肢末稍。相較於對照組，女性受試者的骨折風險(11.5%相較於 6.3%)高於男性受試者(5.3%相較於 4.3%)。需要較長時間的追蹤，取得進一步的資料以確認是否男性有增加骨折發生的風險。

兒童：Rosiglitazone 的安全性已在針對第二型糖尿病兒童患者執行的一項單一、有效藥物對照的試驗中接受過評估，其中 99 位兒童接受 rosiglitazone 的治療，而 101 位兒童接受 metformin 的治療。不論因果關係，rosiglitazone 組或 metformin 組最常見(> 10%)的不良反應為頭痛(17% v.s. 14%)、噁心(4% v.s. 11%)、鼻咽炎(3% v.s. 12%)和腹瀉(1% v.s. 13%)。試驗中，metformin 組通報了一例糖尿病酮酸症。此外，rosiglitazone 組有 3 位患者有 FPG 值約 300 mg/dL，酮尿(urine value 2+)，以及陰離子間隙升高。

水腫

讓水腫的病患使用 *AVANDAMET* 時應小心。在一項針對健康志願者的臨床試驗中，在 8 週內每天服用 8mg 的 rosiglitazone，相較於安慰劑組，血漿體積的中位數有明顯增加。

Thiazolidinedione 類藥物(包括 rosiglitazone)可能造成體液滯留而導致充血性心臟衰竭，或使充血性心臟衰竭病情惡化。因此讓具有心臟衰竭風險的病患使用 *AVANDAMET* 時應小心。應監測患者是否出現心臟衰竭的徵兆和症狀。

針對患有第 2 型糖尿病病患、有對照組的臨床試驗中，當受試者使用 rosiglitazone 治療時曾有輕微至中度的水腫通報，且可能和劑量有關。若開始 insulin 和 rosiglitazone 併用治療，患有持續性水腫的受試者更有可能出現與水腫有關的不良反應(見*不良反應*)，不建議併用 insulin 和 rosiglitazone 治療有持續性水腫的病患。

體重增加

單獨使用 rosiglitazone 或與其他降血糖藥物併用(見表 4)時都曾出現劑量相關的體重增加。在 *AVANDAMET* in Drug Naïve Patients 組中並無觀察到全面體重中位數的改變。體重增加的藥物機轉並不清楚，也許與體液滯留及脂肪囤積有關。

表 4. 臨床試驗期間基礎值與試驗終點時的體重變化(kg)

單一療法				
歷時	**對照組**		**Rosiglitazone 4 mg**	**Rosiglitazone 8 mg**
26 週	**安慰劑**	**-0.9 (-2.8, 0.9) n=210**	**1.0 (0.9, 3.6) n=436**	**3.1 (1.1, 5.8) n=439**

52 週	**Sulfonylurea**	**2.0 (0, 4.0) n=173**	**2.0 (-0.6, 4.0) n=150**	**2.6 (0, 5.3) n=157**
Combination Therapy				
			Rosiglitazone + Control Therapy	
歷時	**對照組**		**Rosiglitazone 4 mg**	**Rosiglitazone 8 mg**
24-26 週	**Sulfonylurea**	**0 (-1.0, 1.3) n=1155**	**2.2 (0.5, 4.0) n=613**	**3.5 (1.4, 5.9) n=841**
26 週	**Metformin**	**-1.4 (-3.2, 0.2) n=175**	**0.8 (-1.0, 2.6) n=100**	**2.1 (0, 4.3) n=184**
26 週	**Insulin**	**0.9 (-0.5, 2.7) n=162**	**4.1 (1.4, 6.3) n=164**	**5.4 (3.4, 7.3) n=150**
***AVANDAMET* in Drug Naïve Patients**				
歷時	**對照組**		***AVANDAMET***	
32 週	**Metformin**	**-2.2 (-5.5,-0.5) n=123**	**0.05 kg (-3.45, 3.0) n=136**	
	Rosiglitazone	**1.7 (-1.2, 4.5) n=136**		
***AVANDAMET* + Insulin**				
歷時	**對照組**		***AVANDAMET* + Insulin**	
24 週	**Insulin**	**2.6 kg (0.3, 4.8) n=145**	**3.3 kg (1.5, 6.0) n=147**	

在一個為期 4 到 6 年針對剛被診斷出第二型糖尿病且未曾接受藥物治療的受試者所執行的單一療法、比較性試驗中(ADOPT；請參見臨床試驗)，在第四年相較於基礎值體重增加的中位數(第 25, 75 個百分點)在 rosiglitazone 組為 3.5 kg(0.0, 8.1)；在 glyburide 組為 2.0 kg(-1.0, 4.8) ；在 metformin 組為-2.4 kg(-5.4, 0.5)。

於上市後單獨使用 rosiglitazone 或併用其他降血糖藥物時，曾經有罕見的、通常在臨床試驗中觀察到的體重異常快速增加及過度增加的通報。出現此類增加的病患應該評估是否有體液滯留或其他體液相關的不良事件，如過度水腫及充血性心臟衰竭等。

<u>肝臟方面的影響</u>

<u>Metformin:</u> 因為肝功能不全與一些乳酸酸血症案例有關，一般而言，於臨床上或經檢驗確認為肝臟疾病應避免使用*AVANDAMET* 。

<u>Rosiglitazone:</u>開始接受 *AVANDAMET* 治療前，應檢查所有病患的肝臟酵素濃度。開始治療後，也應依臨床醫療人員的臨床評估定期進行監測。若病患在基礎值的肝臟酵素濃度較高(ALT > 2.5 倍正常值上限)，則不應開始接受 *AVANDAMET* 治療。基礎值與治療期間肝臟酵素濃度稍微上升的病患(ALT 濃度≤ 2.5 倍正常值上限)，也應接受評估，找出造成肝臟酵素濃度上升的原因。肝臟酵素濃度輕微上升的病患開始或持續接受 *AVANDAMET* 治療時，應特別小心，並密切進行臨床追蹤，增加肝臟酵素濃度監測頻率，以判斷肝臟酵素濃度上升的情況是否已經緩解或惡化。若接受 *AVANDAMET* 治療的病患其 ALT 濃度在任何時候上升到> 3 倍正常值上限，則應儘快重新檢查其肝臟酵素濃度。若 ALT 濃度維持> 3 倍正常值上限，應中斷 *AVANDAMET* 治療。

若任何病患出現肝功能不全的症狀，可能包括不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、厭食和/或尿液顏色變深，應檢查其肝臟酵素濃度。是否繼續讓病患接受 *AVANDAMET* 治療，應根據臨床判斷及實驗室評估結果作決定。如觀察到黃疸現象，應停止藥物治療。**(**見*不良反應***)**

此外，若病患出現肝臟疾病或確認其肝功能不全而容易導致乳酸酸血症，應中斷 *AVANDAMET* 治療。

<u>黃斑水腫</u>

有些糖尿病患者使用 **rosiglitazone** 或其他 **thiazolidinedione** 類的藥物時，在上市後曾經通報過出現黃斑水腫。有些病患出現視力模糊或視力減退的情形，但是有些病患似乎是在例行眼科檢查時才診斷出有視力模糊或視力減退的情形。大部分病患在診斷出黃斑水腫時就已經有周邊水腫的現象。有些病患在停用 **thiazolidinedione** 類藥物後黃斑水腫的情況即改善。根據美國糖尿病協會所定的照護標準，糖尿病患者應該定期接受眼科醫師的檢查。此外，不管病患正在使用什麼藥物，或有其他體檢發現，都應將任何通報視力症狀的糖尿病患者快速轉介至眼科醫師就診。

<u>低血糖</u>

使用 *AVANDAMET* 加 **sulphonylureac** 或胰島素三合一療法的患者，可能會有與劑量相關的低血糖之風險。可能需降低併用成分的劑量。

<u>骨骼健康</u>

長期試驗顯示，使用 *AVANDIA* 的患者，尤其是女性，骨折發生率增加**(**見*臨床研究-骨骼健康***)**。此一發病率的增加表現在治療後的第一年，並在長期治療時依然存在。大部分骨折發生在上肢和遠側下肢，這些部位與停經後骨質疏鬆相關的骨折部位**(**髖骨或脊椎**)**不同。因此在照護使用 **rosiglitazone** 的患者時，應注意骨折的風險，並在現行照護標準下，注意評估和維持骨骼的健康。

<u>乳酸酸血症</u>

乳酸酸血症是由於 **metformin** 堆積而造成的罕見但嚴重的代謝併發症。服用 **metformin** 而發生乳酸酸血症的案例報告中，主要是發生於明顯腎衰竭的糖尿病患者**(**見下文**)**。與乳酸酸血症有關的危險因子，如：糖尿病控制不良、酮病、長期斷食、過量攝取酒精、肝功能不全及任何與組織缺氧有關的狀況，都應在著手以 **metformin** 治療前加以評估，當然在著手以 *AVANDAMET* 治療前也是。

若懷疑發生乳酸酸血症時，應停止使用 *AVANDAMET*，並馬上安排患者住院**(**見*過量***)**。

<u>腎功能不全</u>

關於以 **rosiglitazone** 治療嚴重腎功能不全患者的資料相當有限。由於 **metformin** 經由腎臟排泄，在開始以 *AVANDAMET* 治療之前應先測定血中肌胺酸酐濃度，醫師為病患處方 **metformin**，需定期監測其腎功能。不應將 *AVANDAMET* 用於血中肌胺酸酐濃度≧**1.5 mg/dL(**男性**)**或≧**1.4 mg/dL(**女性**)**的患者。

用於可能有腎缺損的患者，如：老年人，或處於腎功能可能受損的狀況下，如：脫水、嚴重感染或休克時，應特別小心。

<u>顯影劑</u>

靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病患注射顯影劑應先停用 **metformin**，且需確認病患術後之腎功能恢復正常，才能再開始使用該藥品。

肝功能不全

對於輕度肝功能不全 (Child-pugh A ，級數 6 或更低) 之病患不需調整 rosiglitazone 的劑量。然而，由於併用 rosiglitazone 與 metformin 的經驗很有限，所以不建議肝功能不全患者使用 *AVANDAMET*。(見*警語與注意事項*中的*乳酸酸血症*)

手術

在施行某些需要全身麻醉的手術前 48 小時應停止服用 metformin 及 *AVANDAMET*，而且通常不應於手術後 48 小時內重新開始服藥。

和其它藥物併用

將 *AVANDAMET* 和 CYP2C8 之抑制劑或誘導劑或經由腎小管分泌作用排除的陽離子藥物併用時，應嚴密監視血糖控制效果，並可能必須調整 rosiglitazone 或 metformin 成分的劑量(見*劑量與用法*、*交互作用*、*藥物動力學*)。

病患須知

應告知病患下列事項：

AVANDAMET 及其他可選擇的治療方式之潛在危險性及效益。也應該告知病患配合飲食指示、減重及規律的運動計劃之重要性，因為它們能改善人體對胰島素的敏感性。應該對患者強調定期測試血糖、葡萄糖化紅血球 (HbA1c)、腎功能及血液參數的重要性。應告知病患 *AVANDAMET* 會在開始服藥後一至兩週後開始發生效果，然而要看到全面性的血糖改善作用，則需要二至三個月。

應該對病患解釋乳酸酸血症的危險性、症狀及容易導致該症狀發生的狀況，如*警語及注意事項*所述。應告知病患：若發生不明原因的過度換氣、肌肉疼痛、身體不適、不尋常的嗜睡或其他非特定症狀時，應立即停止服用 *AVANDAMET*，並儘速告知醫師。在病患服用任何劑量的 *AVANDAMET* 達穩定狀態時，若發生開始服用 metformin 時常見的腸胃道症狀，可能與藥物無關。較晚發生的腸胃道症狀可能是由於乳酸酸中毒或其他嚴重的疾病所引起的。

應勸告病患：服用 *AVANDAMET* 時，不要過度飲酒，不論是急性或慢性。

服用 *AVANDAMET* 時，可能使一些停經前無排卵而具胰島素抵抗性的女性產生排卵作用，因此需考慮採取避孕措施。

服用 *AVANDAMET* 時，若病患發生體重不尋常地快速增加或水腫，或是發生呼吸短促或其他心衰竭的症狀，應立即向醫師報告這些症狀。

【藥物交互作用】

- **Rosiglitazone**

經由細胞色素 P450 代謝的藥物：活體外藥物代謝研究顯示，在臨床使用的濃度下，rosiglitazone 不會抑制任何一種主要的 P450 酵素活性。體外資料證實，rosiglitazone 主要經由 CYP2C8 代謝，較少由 CYP2C9 代謝。

將 rosiglitazone 和 CYP2C8 抑制劑(如 gemfibrozil)併用會導致 rosiglitazone 的血中濃度升高(見*藥物動力學*)。和 CYP2C8 抑制劑併用時，由於發生劑量相關不良反應的風險可能會升高，因此可能必須降低 rosiglitazone 的劑量。

將 rosiglitazone 和 CYP2C8 誘導劑(如 rifampicin)併用會導致 rosiglitazone 的血中濃度降低(見*藥物動力學*)。因此，和 CYP2C8 誘導劑併用時，應嚴密監視血糖控制效果，並考慮改用其它的糖尿病治療藥物。

Rosiglitazone(一次 4mg，一日兩次)對主要經由 CYP3A4 代謝的 nifedipine 和口服避孕藥(ethinyl estradiol 和 norethinidione)之藥物動力學並不會造成臨床上有關的作用。

和治療劑量下的 rosiglitazone 併用並不會對其它口服抗糖尿病藥物(包括 metformin、glibenclamide、glimepiride 及 acarbose)的穩定狀態藥物動力學或藥效學產生任何具臨床意義的影響。

Digoxin：重複 rosiglitazone 口服劑量(8mg 每天一次)十四天於健康受試者，並不會改變 digoxin(0.375mg 每天一次)穩定態之藥物動力學。

Warfarin：重複給予 rosiglitazone 對於 warfarin 結構物之穩定態藥物動力學並無臨床相關影響。

Ethanol：單獨給予一中等量之酒精並不會增加使用 rosiglitazone 之第二型糖尿病患急性低血糖症的風險。

Ranitidine：在預先給與 ranitidine(150 mg 每天兩次，給藥四天)之健康志願者中，不管是單一口服劑量或是靜脈注射劑量之 rosiglitazone 之藥物動力學皆不會受到影響。這些結論可知口服 rosiglitazone 之吸收並不會受到腸胃道 pH 值增加而有所改變。

- **Metformin :**

Furosemide：一個以健康人為受試對象的單一劑量 metformin 與 furosemide 藥物交互作用研究證實：同時服用這兩種藥物時，兩者的藥物動力學參數都會受到影響。Furosemide 會使 metformin 的血漿中及血液中的最高濃度 C_{max} 增加 22%，血中 AUC 增加 15%，而 metformin 腎臟清除率沒有明顯變化。與 metformin 一起服用時，furosemide 的最高濃度 C_{max} 及 AUC 分別較單獨服用時減少 31%及 12%，而最終半衰期減少 32%，而 furosemide 的腎臟清除率則無明顯變化。沒有關於長期同時服用 metformin 與 furosemide 之交互作用的資料。

Nifedipine： 一個以正常健康志願者為受試對象的單一劑量 metformin 與 nifedipine 藥物交互作用研究證實：同時服用 nifedipine 時，血漿中 metformin 最高濃度 C_{max} 及 AUC 分別增加 20% 及 9%，且經由尿液排泄的量增加，而 T_{max} 及半衰期則不受影響。Nifedipine 似乎能促進 metformin 的吸收，而 metformin 對 nifedipine 影響很小。

陽離子藥物：理論上，經由腎小管分泌作用排除的陽離子藥物(如 amiloride、digoxin、morphine、procainamide、quinidine、quinine、ranitidine、triamterene、trimethoprim 及 vancomycin)可能會因競爭共同的腎小管運輸系統而和 metformin 發生交互作用。因此，和經由腎小管分泌作用排除的陽離子藥物併用時，應嚴密監視血糖控制效果，並考慮改用其它的糖尿病治療藥物(見*藥物動力學*)。

酒精：由於 *AVANDAMET* 當中的 metformin 成分，急性酒精中毒引發的乳酸酸血症危險性較高。

其他：某些藥物傾向於引起高血糖，而且可能導致血糖失去控制。這些藥物包括 thiazide 及其他利尿劑、類固醇、phenothiazine 類藥物、甲狀腺產物、雌激素、口服避孕藥、phenytoin、nicotinic acid、擬交感神經藥物、鈣離子阻斷劑和 isoniazid。將這些藥物用於服用 *AVANDAMET* 的病患時，應密切觀察病患以維持

適當的血糖控制。在以健康受試者為對象的單一劑量交互作用研究中，同時使用 metformin 及 propanolol 與 metformin 及 ibuprofen 都不會造成影響。
Metformin 與血漿蛋白結合的量微不足道，因此比較不會和高蛋白結合的藥物，如：水楊酸類藥物、磺胺類藥物、chloramphenicol 及 probenecid 等，發生交互作用。

【懷孕及授乳】

繁殖力

以 rosiglitazone 治療，如同其他的 thiazolidinediones，可能會造成一些月經前無排卵的女性產生排卵。此外因為他們對 insulin 敏感度增加，因此當這些病人懷孕時服用 *AVANDAMET* 會增加風險。因此，建議停經前婦女須採取適當的避孕措施。這個可能之作用在臨床試驗中並無特別被研究，因此，發生的頻率未知。
雖然在臨床前試驗中曾見荷爾蒙失衡的情形(見*臨床前安全性資料*)，但此發現在臨床上的意義是未知的。如果產生月經功能失調，則需重新評估 *AVANDAMET* 用藥的利益性。

懷孕

懷孕分類：C
Rosiglitazone 已被證實會穿過人類胎盤並在胎兒之組織被偵測到。目前並無任何適當的資料支持在人類懷孕期間使用 *AVANDAMET* 的做法。糖尿病患者在懷孕期間通常都是建議使用胰島素。只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用 *AVANDAMET* (見*臨床前安全性資料*)。

分娩及生產

AVANDAMET 或其組成成分對人類分娩及生產的作用未知。

授乳

目前並無任何適當的資料支持在人類授乳期間使用 *AVANDAMET* 的做法，也不確知 *AVANDAMET* 在授乳期間是否會進入人類的乳汁。糖尿病患者在授乳期間通常都是建議使用胰島素。只有在潛在效益超越嬰兒可能面臨之風險的情況下，才可於授乳期間使用 *AVANDAMET* (見*臨床前安全性資料*)。

【對駕駛及操作機械能力的影響】

不曾觀察到使用 rosiglitazone 或 metformin 對駕駛或操作機械的能力有影響。

【不良反應】

不良藥物反應(ADRs)依系統器官類別及發生頻率分列如下。發生頻率的定義為：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100，但<1/10)、不常見(≥1/1000，但<1/100)、罕見(≥1/10,000，但<1/1000)與極罕見(<1/10,000，包括個例報告)。

- *AVANDAMET*

臨床研究顯示，*AVANDAMET* 的安全性概況和其個別成分相當。
下列陳述即為其個別成分(rosiglitazone 與 metformin)之不良事件概況的現有相關資訊。

- **Rosiglitazone**

臨床試驗資料

極常見、常見及不常見之事件的發生頻率乃是源自涵蓋>5000 名接受 rosiglitazone 治療之患者的臨床試驗人口中的綜合性數據。

發生頻率的歸類乃是以治療組與安慰劑組或對照組間的發生頻率差異為基礎，而非絕對發生頻率，這是為了評估或可歸因於 rosiglitazone 之 ADRs 的比例。對於劑量相關的 ADRs，發生頻率的歸類乃是反映較高劑量之 rosiglitazone 的影響。發生頻率的歸類並未考慮其它的因素，包括不同的研究期間、原先即存在的疾病以及病患的基礎特性。以臨床試驗經驗為基礎的 ADR 發生頻率歸類結果並不一定能反映正常臨床實務中的不良事件發生率。

<u>一般性疾患</u>

水腫

Rosiglitazone 單一療法 vs.安慰劑	**常見**
Rosiglitazone + metformin vs. metformin	**常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. sulphonylurea	**極常見**
Rosiglitazone + met + SU (三合一療法) vs. met + SU	**極常見**
Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**極常見**

水腫的現象通常都是和劑量有關的輕至中度反應，並且較常見於將 rosiglitazone 和 sulphonylurea 或胰島素併用的情況。

<u>血液淋巴系統疾患</u>

貧血

Rosiglitazone 單一療法 vs.安慰劑	**常見**
Rosiglitazone + metformin vs. metformin	**常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. sulphonylurea	**常見**
Rosiglitazone + met + SU (三合一療法) vs. met + SU	**常見**
Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**極常見**

貧血(血紅素降低)的現象通常都和劑量有關，並且都屬於輕至中度的反應。

<u>代謝與營養疾患</u>

高膽固醇血症

Rosiglitazone 單一療法 vs.安慰劑	**常見**
Rosiglitazone + metformin vs. metformin	**不常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. sulphonylurea	**常見**
Rosiglitazone + met + SU (三合一療法) vs. met + SU	**常見**
Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**常見**

為期 6 個月的研究顯示，總膽固醇的濃度升高時，LDLc 與 HDLc 也會同時升高，且總膽固醇和 HDLc 的比值仍維持不變。

體重增加

Rosiglitazone 單一療法 vs.安慰劑	**常見**
Rosiglitazone + metformin vs. metformin	**常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. sulphonylurea	**常見**
Rosiglitazone + met + SU (三合一療法) vs. met + SU	**常見**
Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**常見**

體重增加的現象通常都和劑量有關。體重增加的機制目前並不清楚，但很可能和

體液滯留及脂肪蓄積的綜合影響有關。

低血糖

Rosiglitazone + metformin vs. metformin	**常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. sulphonylurea	**常見**
Rosiglitazone + met + SU (三合一療法) vs. met + SU	**極常見**
Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**極常見**

將 rosiglitazone 和 sulphonylurea 或胰島素併用時所發生的低血糖現象通常都屬於輕至中度的反應，並且都和劑量有關。將 rosiglitazone 和胰島素或口服降血糖劑合併使用的患者可能會有發生低血糖現象的風險，因此可能必須降低併用藥物的劑量。

食慾增加

Rosiglitazone 單一療法 vs.安慰劑	**不常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. sulphonylurea	**不常見**
Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**不常見**

<u>心臟疾患</u>

充血性心臟衰竭/肺水腫

Rosiglitazone monotherapy vs. metformin or sulphonylruea	**不常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. metformin + sulphonylurea	**常見**
Rosiglitazone + met+SU(三重療法)vs.met + SU	**常見**
Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**常見**
Rosiglitazone + metformin vs. sulphonylurea + metformin	**常見**

當 rosiglitazone (4mg 與 8mg)併用 sulphonylurea 或是胰島素，心臟衰竭的發生率有升高的現象。太少的資料可以證明劑量之間的關係，然而，8mg rosiglitazone 發生心臟衰竭比 4mg rosiglitazone (一日全劑量)多。

通常和心臟缺血有關的事件

Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**常見**

已接受 insulin 療法在併用 rosiglitazone 之後，與典型心肌缺血有關的事件有較高的發生頻率。(見*警語及注意事項*、*臨床研究－心血管安全性*)

關於服用 rosiglitazone 患者其心肌缺血的危險性並無一致的證據。針對 42 個多數為短期整合臨床試驗*(integrated clinical trials , ICT)*的一項回溯性研究分析顯示，在安慰劑-對照(placebo-controlled)試驗中 rosiglitazone 與心肌缺血事件的風險增加有關，但在活性藥物-對照(active-controlled)試驗中則沒有增加風險的狀況。此風險並未在個別大型、長期於 rosiglitazone 與對照組之間的研究被證實，特別是追溯性心血管研究結果(平均追蹤時間為 5.5 年)。心肌缺血與 rosiglitazone 之間的因果關係並未被建立(見*不良反應*、*臨床研究－心血管安全性*)。

在上述的回溯性 ICT 分析中，原有服用 nitrates 或在治療過程中使用 nitrates 的 rosiglitazone 治療組患者相較於對照組，觀察到心肌缺血嚴重不良事件(SAEs)的比率增加。在這些研究中只有少數的患者接受 nitrates 治療，限制了這項觀察的解釋。在一個長期、隨機、前瞻性判定心血管預後研究中，在少數受試者於試驗初期接受 nitrates 治療，對於主要研究結果的心血管死亡，或是住院治療並無差異(見*臨床研究－心血管安全性*)。

胃腸道疾患

便秘

Rosiglitazone 單一療法 vs.安慰劑	**不常見**
Rosiglitazone + metformin vs. metformin	**常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. sulphonylurea	**不常見**
Rosiglitazone + met + SU (三合一療法) vs. met+SU	**常見**
Rosiglitazone + 胰島素 vs.胰島素	**不常見**

便秘的現象通常都屬於輕至中度的反應。

肌肉、骨骼與結締組織

骨折

Rosiglitazone 單一療法 vs. metformin	**常見**
Rosiglitazone 單一療法 vs. glyburide/glibenclamide	**常見**
Rosiglitazone + metformin vs. sulphonylurea + metformin	**常見**
Rosiglitazone + sulphonylurea vs. metformin + sulphonylurea	**常見**

大部分使用 rosiglitazone 的患者骨折部位在上肢和下肢末端(見*警語及注意事項*)。

上市後的資料

不良藥物反應發生頻率的歸類乃是以 rosiglitazone 上市後的不良事件通報頻率為基礎，且不論其劑量為何或是否併用其它抗糖尿病藥物。罕見和極罕見的事件乃是依上市後的數據來評定的，且所代表的是通報頻率，而非實際的發生頻率。

免疫系統疾患

過敏反應	**極罕見**

肝膽疾患

肝功能障礙，主要的表現為肝臟酵素升高	**罕見**

其和 rosiglitazone 間的因果關係目前尚未確立。目前已知糖尿病患者常會發生肝功能異常的現象。一項大型的臨床計劃(有 4327 名患者使用 rosiglitazone 治療)顯示，其 ALT 升高超過正常值上限之三倍以上的發生率和安慰劑組相當(0.2 %)，並且要低於活性藥物對照組(0.5 % metformin/sulphonylureas)。所有和肝膽系統有關之不良反應報告的發生率也很低，並且和安慰劑相當(0.7%)。

皮膚及皮下組織疾患

血管水腫	**極罕見**
蕁麻疹	**極罕見**
紅疹	**極罕見**
搔癢	**極罕見**

眼部疾患

黃斑水腫	**極罕見**

見*警語及注意事項*

- **Metformin**

臨床試驗資料及上市後的資料

不良事件依系統器官類別及發生頻率歸類分列如下。發生頻率的歸類乃是以公共領域中的現有資料為基礎。極常見與常見的事件係源自一項臨床試驗中所發現的

事件，而且，這些發生頻率歸類乃是反映發生率高於安慰劑組的事件。極罕見的事件係源自上市後自發通報之資料中所發現的事件，因此，此發生頻率歸類所反映的是通報率。

<u>胃腸道疾患</u>

胃腸道症狀　　極常見

胃腸道症狀包括噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛及喪失食慾。這些症狀較常發生於較高的劑量及起始治療期間，且大多數病例都會自然消退。

<u>代謝與營養疾患</u>

乳酸中毒　　極罕見

見警語及注意事項

維他命 B12 缺乏症　　極罕見

長期使用 metformin 治療會伴隨出現維他命 B12 吸收減少的現象，並可能因而導致具臨床意義的維他命 B12 缺乏症，但極為罕見。

<u>神經系統疾患</u>

金屬味覺　　常見

<u>皮膚及皮下組織疾患</u>

紅斑　　極罕見

有些過敏患者曾有發生輕度紅斑的報告。

【過量】

- **Rosiglitazone**

關於過量使用於人體的資料極為有限。在以志願者為對象的臨床研究中，曾以最高達 20mg 的口服劑量單次投予 rosiglitazone，結果耐受性良好。如果發生過量的情形，應依據病患的臨床狀況開始施予適當的支持療法。Rosiglitazone 會和血漿蛋白高度結合，並且無法透過血液透析廓清。

- **Metformin**

即使攝入最高達 85 公克的 metformin 也不曾見過低血糖的情況發生，儘管在這種狀況下已經發生乳酸酸血症。Metformin 可經由透析排出，在良好的血液動力學條件下清除率最高可達 170 毫升/分，因此，針對懷疑服用過量 metformin 的病患，血液透析可能對排除蓄積的 metformin 有用。

藥理性質

【臨床藥理學】

作用機轉

AVANDAMET 含有兩種不同作用機轉的抗糖尿病藥物，以改善第二型糖尿病的血糖控制：rosiglitazone 為一種 thiazolidinedione 類降血糖藥， metformin 則為 biguanide 類降血糖藥的一員。Thiazolidinedione 類藥物能促進胰島素感受性，主要經由促進週邊葡萄糖利用而產生作用，而 biguanide 類藥物則是透過減少肝臟內生性葡萄糖生成作用而產生作用。

Rosiglitazone 是一種 thiazolidinedione 類抗糖尿病藥，可降低體內循環的胰島素濃度，並促進胰島素感受性以改善血糖控制。Rosiglitazone 對 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARγ) 具有高特異性且具強力的刺激作用。人類的

PPAR 接受體存在於胰島素作用的主要目標組織中，例如脂肪組織、骨骼肌及肝臟。PPARγ 細胞核接受體的活化作用可以調節具胰島素反應性之基因群(genes)的轉錄作用，此基因群和葡萄糖的生成、運輸及利用的控制有關。此外，具 PPARγ 反應性的基因也和脂肪酸的代謝調節作用有關。
胰島素抗性是第二型糖尿病的一項共同特徵。在因目標器官產生胰島素抗性而導致血糖過高或葡萄糖耐受性減弱的第二型糖尿病動物模型中，已經證實了 rosiglitazone 的抗糖尿病活性。Rosiglitazone 可以使 ob/ob 肥胖小白鼠、db/db 糖尿病小白鼠及 fa/fa 肥胖 Zucker 大白鼠的血中葡萄糖濃度降低，並可減輕其血中胰島素濃度過高的現象。
在動物模型中，rosiglitazone 乃是透過提高肝臟、肌肉及脂肪組織對胰島素作用之感受性的方式來產生抗糖尿病活性的。受胰島素控制的葡萄糖載運體 GLUT-4 在脂肪組織中的濃度會因而升高。在第二型糖尿病動物模型中顯示，rosiglitazone 不會導致血糖過低且/或不會使葡萄糖耐受性減弱。
在一些第二型糖尿病動物模型中已經證實 rosiglitazone 的降血糖活性。此外，在第二型糖尿病動物模型中發現，rosiglitazone 維持了 ß 細胞的功能，使胰臟小島質量及胰島素含量增加，並預防明顯的高血糖的發生。
Metformin 為一降血糖藥，能改善第二型糖尿病患者的葡萄糖耐性，降低基礎及飯後血中葡萄糖。它的藥理作用機轉不同於其他種類的口服降血糖藥物。Metformin 能減少肝臟葡萄糖的生成，降低小腸對葡萄糖的吸收，並增加週邊葡萄糖的吸收和利用。不同於 sulphonylurea 類藥物，metformin 對於罹患第二型糖尿病的患者或正常人(除非在特殊的狀況下，見"特殊警語及特別注意事項")都不會造成低血糖。以 metformin therapy 治療時，胰島素的分泌仍維持不變，而空 腹時的胰島素濃度及整天的血中胰島素反應實際上可能減少了。

藥物動力學及藥品代謝

吸收及生體可用率

- ***AVANDAMET***

在一 *AVANDAMET* 4 mg/500 mg 生體相等性及劑量比例研究中，在空腹的情況下，*AVANDAMET* 當中的 rosiglitazone 和 metformin 兩成分與同時服用 4mg rosiglitazone 錠及 500mg metformin 錠皆具有生體相等性(見表 5)。在此研究中並證實了 1 mg/500 mg 及 4 mg/500 mg 併用配方中的 rosiglitazone 呈劑量比例。

表 5. Rosiglitazone 與 Metformin 的藥物動力學參數平均值(標準差)

藥物動力學參數					
療程	**人數**	**AUC (0-inf) (ng.h/mL)**	**C_{max} (ng/ml)**	**T_{max}* (h)**	**半衰期 (h)**
Rosiglitazone					
A	25	1442 (324)	242 (70)	0.95 (0.48-2.57)	4.26 (1.18)
B	25	1398 (340)	254 (69)	0.57 (0.43-2.58)	3.95 (0.81)
C	24	349 (91)	63.0 (15.0)	0.57 (0.47-1.45)	3.87 (0.88)
藥物動力學參數					
療程	**人數**	**AUC (0-inf) (ng.h/mL)**	**C_{max} (ng/ml)**	**T_{max}* (h)**	**半衰期 (h)**
Metformin					

A	25	7116 (2096)	1106 (329)	2.97 (1.02-4.02)	3.46 (0.96)
B	25	7413 (1838)	1135 (253)	2.50 (1.03-3.98)	3.36 (0.54)
C	24	6945 (2045)	1080 (327)	2.97 (1.00-5.98)	3.35 (0.59)

* = T_{max} 的中位數及分佈範圍

療程索引

療程 A=4mg/500mg *AVANDAMET*

療程 B=4mg rosiglitazone 錠+ 500mg metformin 錠

療程 C=1mg/500mg *AVANDAMET*

與食物一起投予 *AVANDAMET* 4mg/500mg 不會改變 rosiglitazone 或 metformin 總暴露量 (AUC)，然而，兩成分的 C_{max} 皆降低(rosiglitazone 及 metformin 分別為 22%及 15%)，兩成分的 T_{max} 也都延後(rosiglitazone 及 metformin 分別為 1.5 小時及 0.5 小時)。這些變化似乎不具臨床上的意義。 *AVANDAMET* 與食物併服時，rosiglitazone 和 metformin 兩成分的藥物動力學性質與和食物同時併服 rosiglitazone 和 metformin 錠片的藥物動力學性質相似。

- **Rosiglitazone**

Rosiglitazone 的絕對生體可用率為 99%。投藥一小時之後可達最高血中濃度。Rosiglitazone 的最大血中濃度 (C_{max})及曲線下面積 (AUC) 在治療劑量的範圍內與劑量成比例。排除半衰期為 3-4 小時，不受劑量多寡影響。

- **Metformin**

在空腹的狀況下服用 500mg metformin 錠片的絕對生體可用率約為 50-60%。單次口服 metformin 錠 500mg 及 1500mg，及 850mg 至 2550mg 的研究顯示，劑量增加時生體可用率並無與劑量成比例的關係存在，這是由於吸收減少而非排除的改變。

分佈

- **Rosiglitazone**

依據群體藥物動力學分析，rosiglitazone 的平均 (CV%) 口服分布體積 (Vss/F) 約為 17.6 (30%) 公升。Rosiglitazone 的血漿蛋白結合率約為 99.8%，主要是與白蛋白結合。

- **Metformin**

單次口服 850mg 的 metformin 之後的擬似分布體積 (apparent volume of distribution, V/F) 平均為 654 ± 358 公升。 Metformin 幾乎不會與血漿蛋白質結合。Metformin 分配到紅血球的模式，大概呈現為一時間的函數。以臨床常用劑量及給藥間隔投予 metformin 時，metformin 的血中濃度會在 24 至 48 小時內達到穩定狀態，而且通常小於 1 μg/mL。在對照臨床試驗中，即使投予最大劑量 metformin 最高血中濃度不會超過 5 μg/mL。

代謝與排除

- **Rosiglitazone**

Rosiglitazone 在體內會廣泛代謝，而且並無任何原型藥物會於尿液中排泄。主要的代謝途徑為 N-去甲基作用及羥化作用，接著與硫酸鹽和葡萄糖醛酸結合。循環中所有代謝產物的效力均較原形藥物弱得多，因此，一般並不認為其有助於 rosiglitazone 對胰島素感受性的作用。活體外資料顯示， rosiglitazone 主要是經由細胞色素 P_{450} (CYP) 同功酵素 2C8 進行代謝的，而 CYP2C9 則為次要的代謝途徑。口服或靜脈投予[^{14}C]rosiglitazone 之後，分別有約 64% 及 23%的劑量會經由尿液及糞便排除。 [^{14}C]相關物質的血漿半衰期範圍為 103 至 158 小時。

一項針對 10 位正常健康志願者所進行的研究顯示，每天兩次每次投予 600 mg 的 gemfibrozil (一種 CYP2C8 抑制劑)，會使 rosiglitazone 的穩定狀態全身曝藥量升高兩倍。其它的 CYP2C8 抑制劑也已證實會使 rosiglitazone 的全身曝藥量出現小幅升高的現象(見*劑量與用法*、*警語及注意事項*、*交互作用*)。
一項針對 10 位正常健康志願者所進行的研究顯示，每天投予 600mg 的 rifampicin (一種 CYP2C8 誘導劑)會使 rosiglitazone 的全身曝藥量降低 65% (見*劑量與用法*、*警語及注意事項*、*交互作用*)。
一項針對 22 位併有牛皮癬之成人患者所進行的交互作用研究曾經探討重複投予 rosiglitazone (連續 8 天，每天投予單劑 8mg 的劑量)對每週口服投予單劑 5 至 25mg 之 methotrexate 的藥物動力學的影響。和相同劑量但未併用 rosiglitazone 的 methotrexate 相比較，連續 8 天投予 rosiglitazone 之後，methotrexate 的 Cmax 與 AUC(0-inf)分別升高了 18% (90% CI: 11%至 26%)與 15% (90% CI: 8%至 23%)。

- **Metformin**

以正常受試者為對象的靜脈投藥單一劑量研究顯示，metformin 不經改變而由尿液排泄，而且未進行肝臟代謝(在人體未鑑別出代謝物)，也不經由膽汁排泄。腎臟清除率約較肌氨酸酐清除率高出 3.5 倍，這顯示腎小管分泌是 metformin 主要的排除途徑。口服投予之後，所吸收的藥物約有 90%在最初的 24 小時內經由腎臟途徑排除，血漿排除半衰期約為 6.2 小時。 在血液中的排除半衰期約為 17.6 小時，這說明了紅血球容積可能是藥物分佈的一個腔室。
一項針對 7 位正常健康志願者所進行的研究顯示，每天兩次每次投予 400mg 的 cimetidine 會使 metformin 的全身曝藥量升高 50% (見*劑量與用法*、*警語及注意事項*、*交互作用*)。

特殊病患族群

下列情形包含 *AVANDAMET* 之兩個或是任一成分。

腎功能不全者

在腎臟功能降低的病患身上(以測得的肌氨酸酐清除率為依據)，metformin 的血漿及血液半衰期會延長，而且其腎臟清除率減少與肌氨酸酐清除率的減少成比例。

肝功能不全者

中度至重度肝病(Child-Pugh Class B/C)患者之游離態 rosiglitazone 的口服清除率明顯低於健康受試者。因此，其游離態 C_{max} 及 $AUC_{0\text{-}inf}$ 分別增加 2 倍及 3 倍。相較於健康受試者，肝病患者的 rosiglitazone 半衰期會延長約 2 小時。
若病人有活動性肝病或血清轉胺酶升高(ALT > 正常值之上限的 2.5 倍)的臨床跡象，不應以 *AVANDAMET* 進行治療。
並未進行以肝功能不全的受試者為對象的藥物動力學研究。

老年人

群體藥物動力學分析的結果(<65 歲者有 716 位；≥65 歲者有 331 位)顯示，年齡對 rosiglitazone 的藥物動力學並無顯著的影響。然而，用於健康老年受試者的對照性藥物動力學研究的有限資料顯示，和年輕的健康受試者相較之下，其總血漿清除率降低，半衰期延長，而且 C_{max} 提高。這些資料中建議，metformin 隨著年齡改變的藥物動力學性質主要是由於腎臟功能的變化所造成。不應將 metformin 治療及

AVANDAMET 治療使用於 80 歲以上 的病人，除非測定肌氨酸酐清除率證實其腎功能並未降低(*見警語 及注意事項*、*用法用量*)。

性別

群體藥物動力學分析結果顯示，女性患者 (n=405) 的 rosiglitazone 平均口服清除率較相同體重的男性患者 (n=642) 低約 6%。在 rosiglitazone 與 metformin 合併使用的研究中，結果證實血糖反應的效果並無性別差異。

依據性別(男性 19 人，女性 16 人)進行分析時，metformin 的藥物動力學參數在正常受試者及第二型糖尿病患者之間並無顯著差異。同樣地，針對第二型糖尿病患者進行的對照性臨床研究中，metformin 錠的降血糖作用在男性和女性之間相當。

種族

包括以白人、黑人及其他種族為對象之群體藥物動力學分析結果顯示，種族對 rosiglitazone 的藥物動力學沒有影響。

未曾進行根據種族之 metformin 藥物動力學參數的研究。在以第二型糖尿病患者為對象的對照性臨床研究中，metformin 用於白人 (n=249)、黑人(n=51)及西班牙人 (n=24) 的降血糖效果相當。

兒童

目前尚無以 rosiglitazone 用於兒童受試者的研究之藥物動力學資料。

臨床研究

- ***AVANDAMET***

在一隨機雙盲平行分組，以 *AVANDAMET* 做為第一線療法的 32 週試驗中，受試者被給予：*AVANDAMET* (155 位)、metformin(154 位)或 rosiglitazone(159 位)。試驗藥物以血糖濃度≦6.1mmol/L 為目標調整，最高劑量為 *AVANDAMET* 8mg/2000mg、metformin 2000mg 及 rosiglitazone 8mg。給予 *AVANDAMET* 的患者可觀察到 HbA1c 在臨床上和統計上都有顯著的改善(基準值-2.3%, p<0.001)，較單獨使用 rosiglitazone(-1.6%)及 metformin(-1.8%)為佳。*AVANDAMET* 的安全性概況和將其個別成分分開使用或合併使用時相當。

利用分開的成分進行的研究已經確立其效果及使用的安全性，而且用於儘管以單獨使用最高劑量的 metformin (2500mg/day) 治療後仍無法將血糖適當控制於空腹血糖介於 140 到 300mg/dl 之間的糖尿病患者，已顯現出合併使用的加成效益。

AVANDAMET 同時服用 rosiglitazone 錠及 metformin 錠生體相等性已經獲得證實(見*藥物動力學*)。

- **Rosiglitazone**

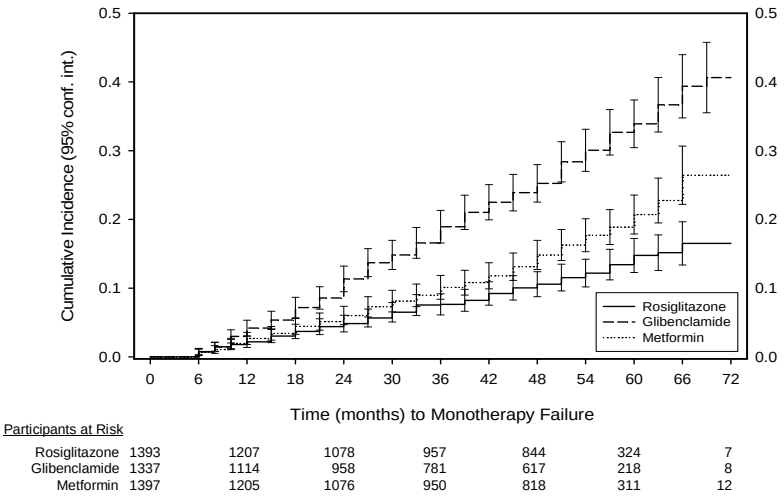
在一臨床試驗中，單獨給予 rosiglitazone 4 到 8mg/天，逐漸產生血糖下降作用，而這與血糖過低無關。治療開始後一週會出現空腹血糖降低的情形，雖然完整的治療效果需要六到八週的時間。病患單獨使用 rosiglitazone 每天 8mg 比起一天分兩次服用之血糖控制還要好。如同其他的抗高血糖藥物，以 rosiglitazone 改善血糖的控制會造成體重輕微的上昇。

在第二型糖尿病患中，單獨使用 rosiglitazone 一天一次或分兩次給藥或是與其他抗糖尿病藥併用(sulphonylureas,metformin 或是 insulin)可以對於血糖控制有長期與支持性的改善(FPG 與 HbA1c)。在兩個雙盲試驗中，rosiglitazone 與 insulin 併用可以

改善血糖的控制，附隨之 insulin 劑量之降低也是。Rosiglitazone 治療與空腹及餐後血糖值及血紅蛋白臨床上有意義之降低有關。

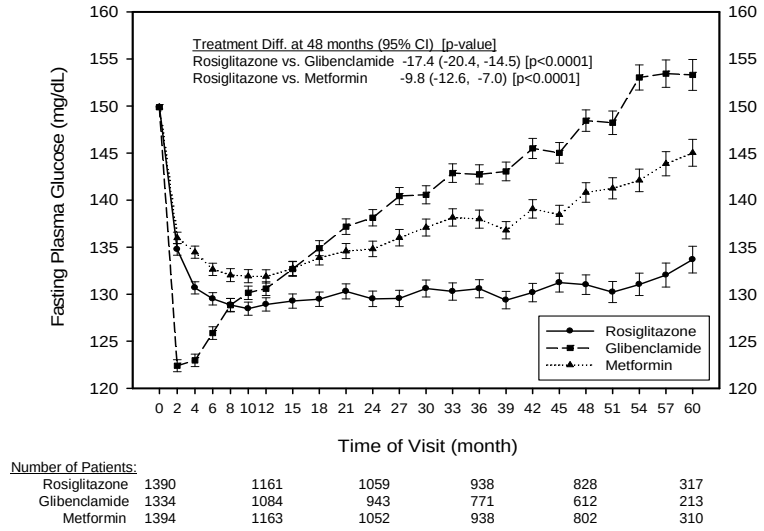
ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial)是一個為期 4 到 6 年(中位數為 4 年)針對 4351 名剛被診斷出第二型糖尿病(近三年內)且未曾接受藥物治療的受試者所執行的多中心、雙盲、對照性試驗，試驗目的為比較 4~ 8 mg/day rosiglitazone、metformin (500 mg to 2000 mg/day)與 glibenclamide (2.5 to 15 mg/day)的治療效果。主要藥效成果為單一療法失敗所經歷的時間，失敗的定義為 FPG >180 mg/dL。以 rosiglitazone 作為初始治療用藥降低單一療法失敗之風險，在試驗進行期間比 metformin 降低了 32%，而與 glibenclamide 比較則降低了 63%(參見圖 2)。

圖 2. 單一療法失敗所經歷的時間



治療至第四年時，rosiglitazone 組於調整後的 FPG 自基礎值線下降之平均值明顯大於 metformin (治療差 -9.8mg/dL, p<0.0001) 及 glibenclamide (治療差 -17.4 mg/dL, p<0.0001) (參見圖 3)。

圖 3. 長期空腹血糖值



治療至第四年時，rosiglitazone 組於調整後的 HbA1c 自基礎值線下降之平均值明顯大於 metformin (-0.13%, p=0.0019) 及 glibenclamide (-0.42%, p<0.0001)。
Rosiglitazone 可以一直維持平均 HbA1c <7.0%直到 57 個月，相較於 metformin 可以維持到 45 個月而 glibenclamide 到 33 個月，顯示 rosiglitazone 在血糖控制上有較持續的效用。相較於 metformin 及 glibenclamide，rosiglitazone 可增加 insulin 感受性，又可減緩 ß-cell 功能喪失的速度，故其在血糖控制上之耐久性較優。在四年內，Rosiglitazone 相對於 metformin 改善 insulin 感受性(HOMA-S) 12.6% (p<0.001)；Rosiglitazone 相對於 glibenclamide 則可改善 41.2% (p<0.001) 。ß-cell 功能之年衰退率 (HOMA-B) 在六個月後，相較於 metformin (–3.1%; p=0.02) 及 glibenclamide (–6.1%; p < 0.001)，rosiglitazone (–2.0%) 明顯較低。
在此試驗中，所觀察到的副作用皆與每一治療方式之已知的副作用一致，在女性觀察到因 rosiglitazone 而增加骨折之發生率(見*警語及注意事項*、*臨床研究-骨骼健康*)。
RECORD 試驗的設計為與有效藥控制組做血糖控制的比較(目標為控制 HbA1c ≦7%)。無論是以 rosiglitazone + metformin 或 rosiglitazone + sulphonylurea 治療，受試者 HbA1c 和 FPG 隨時間的改變情況，以及 insulin 感受性的改變和β-cell 功能的評估(以 HOMA 計測)，都與前述 ADOPT 研究所觀察到的情況相當。
不曾進行針對單獨使用 rosiglitazone 仍無法適當控制血糖而加上 metformin 的對照性臨床試驗。
Rosiglitazone 與 metformin 併用之血脂肪量變曲線與 rosiglitazone 單獨用藥相似(即總 cholesterol 量，LDLc 與 HDLc 之增加，游離脂肪酸量之減少)。
在一控制臨床試驗，rosiglitazone 會增加 LDL cholesterol：apolipoprotein B 之比率與 LDL 粒子尺寸的改變，由小密度 LDL 粒子到較大的有浮力的粒子，是一致的。這項改變是在一開放實驗室研究經由八週 rosiglitazone 治療，測量 LDL 粒子浮力 (Rf)證實的。

腎功能不全

在一控制臨床試驗中，rosiglitazone(每天 4 到 8mg)併用 insulin 與/或 sulphonylurea 可減低第二型糖尿病患與輕微到嚴重(不需依賴洗腎)之腎功能不全患者之血糖。在這些腎功能不全的患者中，比起沒有腎功能不全第二型糖尿病患並沒有額外需要注意的事項。

針對無法以 Metformin 單一療法獲得適當控制的病患，併用 Rosiglitazone 治療的臨床試驗

在兩個針對第二型糖尿病患者進行的為期 26 週隨機、雙盲、安慰劑/活性對照藥物研究中，總共有 670 位病患參與，研究設計是為了評估 rosiglitazone 與 metformin 併用的效果。針對以最高劑量 (2.5 grams/day) 的 metformin 治療仍無法獲得適當控制的病患，將 rosiglitazone 以一日一次或一日兩次的給藥間隔加入治療當中。

在其中一個研究中，以 2.5 grams/day 的 metformin 治療仍無法獲得適當控制的病患(基期平均 FPG 216 mg/dL，而基期平均 HbA1c 8.8%)為對象，隨機分配至服用 rosiglitazone 4 mg 每日一次、 rosiglitazone 8 mg 每日一次或安慰劑，同時加上 metformin。結果發現併用 metformin 與 rosiglitazone 4mg 每日一次及併用 metformin 與 rosiglitazone 8mg 每日一次的患者，和繼續使用 metformin 單一療法的患者相較，其 FPG 及 HbA1c 在統計上皆有顯著的改善(表 6)。

表 6. 在一為期 26 週的合 Rosiglitazone + Metformin 併治療研究中的血糖參數

	Metformin	**Rosiglitazone 4mg 每日一次 +metformin**	**Rosiglitazone 8mg 每日一次 +metformin**
人數	113	116	110
FPG (mg/dL)			
基期值(平均值)	214	215	220
相對於基期值之變化(平均值)	6	-33	-48
與單獨使用 metformin 之差異 (校正後之平均值)	-	-40*	-53*
對治療產生反應者 (較基期值降低 ≥30mg/dL)	20%	45%	61%
HbA1c (%)			
基期值(平均值)	8.6	8.9	8.9
相對於基期值之變化(平均值)	0.5	-0.6	-0.8
與單獨使用 metformin 之差異 (校正後之平均值)	-	-1.0*	-1.2*
對治療產生反應者 (較基期值降低 ≥0.7%)	11%	45%	52%

* 與 metformin 比較，P <0.0001

在一為期 26 週的次要研究中，以每日服用 2.5 克 metformin 仍無法獲得適當控制的第二型糖尿病患者為對象，隨機採用 rosiglitazone 4mg 一日兩次及 metformin 合併療法 (N=105) ，結果顯示，與單獨使用 metformin 比較，在統計上有明顯的改善：對血糖控制的平均治療效果為 FPG 減少 56 mg/dL，對 HbA1c 的平均治療效果為減

少 0.8%。併用 metformin 及 rosiglitazone 使得 FPG 及 HbA1c 都降得較單獨使用兩者當中的任一種為低。
Rosiglitazone 的臨床試驗並未排除脂質異常的病患。在所有為期 26 週的對照性臨床試驗，涵蓋所有建議劑量的範圍，rosiglitazone 單一療法曾伴隨總膽固醇、LDL 及 HDL 增加而游離脂肪酸減少的現象。這些變化和對照組比較起來具統計上的差異。
LDL 上升的現象主要發生於開始以 rosiglitazone 治療的最初 1 至 2 個月，並且，在試驗中整個治療期間，LDL 濃度都維持在較基期高的狀態。相反地，HDL 濃度則會持續升高。因此，LDL/HDL 比值在開始治療後 2 個月達最高峰，然後隨著時間漸漸下降。併用 rosiglitazone 及 metformin 治療之後 LDL 及 HDL 改變的模式通常和使用 rosiglitazone 單一療法所觀察到的變化類似。
採用 rosiglitazone 治療時所發生的三酸甘油脂變化並不一致，而且通常和對照組比較起來沒有統計上的差異。

心血管安全性

對照組臨床試驗：

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes)試驗是個針對第二型糖尿病服用最大劑量或最高耐受劑量的 metformin 或者 sulphonylurea (glibenclamide, gliclazide 或 glimepiride)而未達適當控制效果的患者，依據其口服糖尿病藥物治療病史，隨機分配到合併 rosiglitazone 治療組或者有效藥(metformin/sulphonylurea)對照組所做的大型(4447 位患者)、開放式隨機分配的對照研究(平均追蹤調查 5.5 年)。這些患者罹患糖尿病的時間中位數大約 7 年。其判定的主要評估指標（primary endpoint）是首次因心血管性（CV）住院（包括因心臟衰竭住院）或者 CV 死亡。以 rosiglitazone 合併治療(321/2220) 相較於對照組(323/2227)，其判定的主要評估指標事件數並無差異[Hazard ratio 0.99 (95% CI 0.85, 1.16)]，達到預先定訂之非劣性(non-inferiority)1.2 的標準。在關鍵次要評估指標的研究結果(見表 7)，除了合併 rosiglitazone 治療組發生 CHF 事件明顯較高之外，兩組間並無顯著差異。

表 7. RECORD 研究中的次要評估指標，因心血管導致死亡及住院

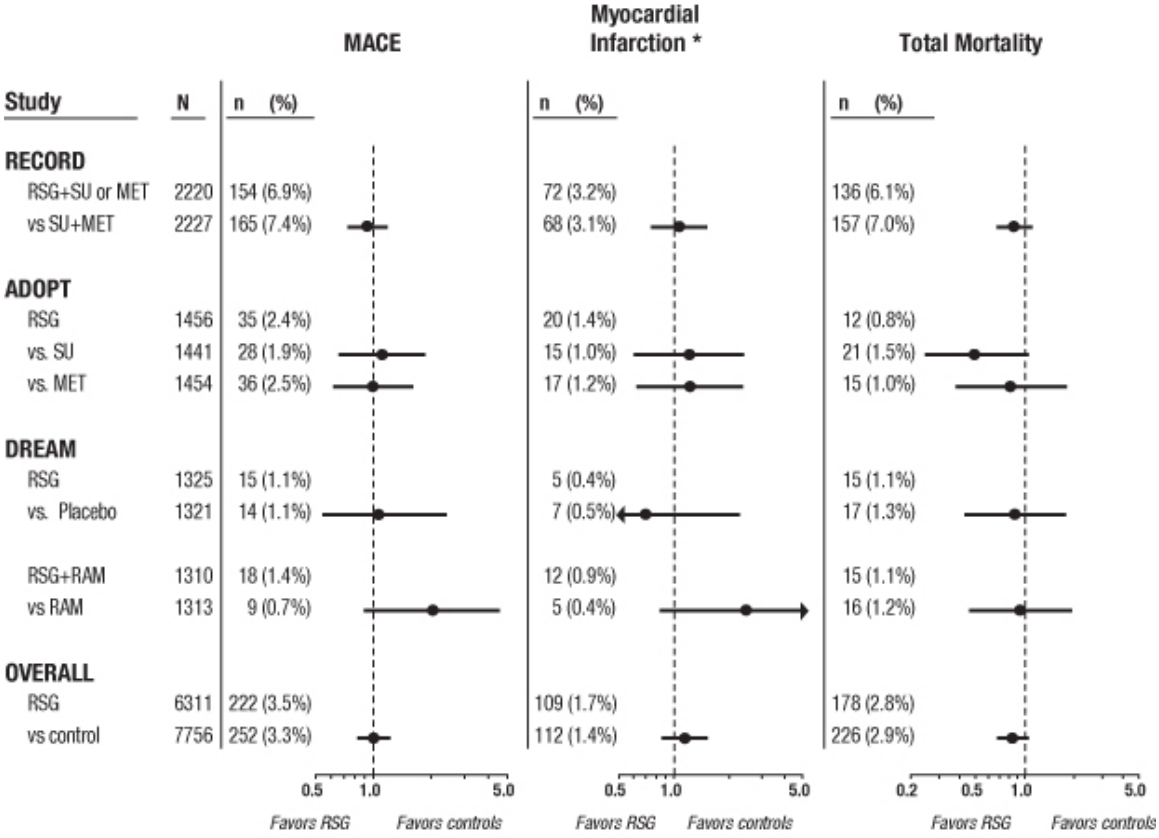
	Combined rosiglitazone (n = 2220)	**Active control (n = 2227)**	**Hazard ratio (95% CI)**	**p-value***
	n (%) subjects with event			
All-cause death	136 (6.1)	157 (7.0)	0.86 (0.68, 1.08)	0.19
CV death	60 (2.7)	71 (3.2)	0.84 (0.59, 1.18)	0.32
MACE (CV death, acute MI, stroke)	154 (6.9)	165 (7.4)	0.93 (0.74, 1.15)	0.50
Acute MI (fatal and non-fatal)	64 (2.9)	56 (2.5)	1.14 (0.80, 1.63)	0.47
Stroke (fatal and non-fatal)	46 (2.1)	63 (2.8)	0.72 (0.49, 1.06)	0.10
CHF (fatal and non-fatal)	61 (2.7)	29 (1.3)	2.10 (1.35, 3.27)	0.001

*p-values <0.05 indicate significant differences between treatment groups

由於總體心血管事件發生率低於預期，對次族群的分析因人數稀少而受限。對於基期有 IHD (ischemic heart disease)的患者，在合併 rosiglitazone 治療組發生主要評估指標事件的人數多於有效藥對照組(105 vs. 88)，[Hazard ratio 1.26 (95% CI 0.95, 1.68)]; interaction p = 0.055)。這種現象很可能是因為發生心臟衰竭者在合併 rosiglitazone 治療組較多(17 vs. 8)。在基期有 IHD 的患者在兩組間發生心肌梗塞(20 vs. 19)、中風(10 vs. 9)、心血管死亡(23 vs. 24)或不論原因之死亡(43 vs. 45)事件的數目相似。此外，不論基期有無 IHD 的患者，對於發生 CHF 事件的相對風險相當。對於有 IHD 的次族群，主要評估指標數據不均衡不能歸因於基期 IHD 細分類 (穩定型心絞痛或心肌梗塞病史)的影響。故此一結果無法確認其臨床上的差異。

在 ADOPT 研究中(參見臨床研究-單一治療的研究敘述)，患有任何分級的心臟衰竭、不穩定或嚴重心絞痛或未受控制高血壓的各類患者不納入本研究。當 glyburide/glibenclamide 組有較高的停藥比率(withdrawal rate)時，除了發生比率外，描述 patient-year 的比率也是很重要的。
對於 MI 事件和 CV 死亡的研究後判定是由兩位客觀的心臟病專家進行。被判定為 MI 事件的比率在 rosiglitazone 單一療法的患者(0.4 事件數/100 Patient-Years；占 1.4%患者)，metformin 單一療法(0.4 事件數/100 Patient-Years；占 1.2% 患者)和 glyburide/glibenclamide 單一療法中是相當的(0.4 事件數/100 Patient-Years；占 1.0% 患者)。判定 CV 死亡數在 rosiglitazone 組(0.12 事件數/100 Patient-Years, 0.4%)與 metformin 組 (0.16 事件數/100 Patient-Years, 0.6%)相當，相較於 glyburide/glibenclamide 組(0.28 事件數/100 Patient-Years, 0.83%)則較少。而慢性心臟衰竭(CHF)嚴重不良事件(SAEs)並未判定。對 rosiglitazone 組而言，其事件比率(0.24 事件數/100 Patient-Years, 0.8%)與 metformin 組 (0.24/100 Patient-Years, 0.8%)相當；然而接受 glyburide/glibenclamide 的患者發生 CHF 事件比率(0.07/100 Patient-Years, 0.2%)較低。
DREAM(Diabetes Reduction Assessment with Rosiglitazone and Ramipril Medication, published report)是一項 3 到 5 年隨機、安慰劑對照的研究，研究對象為葡萄糖耐受性失調、及/或 空腹血糖失調之患者。研究為 2*2 階乘設計，評估 rosiglitazone 與 ramipril(一種血管張力素轉化抑制劑「ACEI」)分別對於進展為正式糖尿病的效應。在 DREAM 中，包含有 rosiglitazone 的治療組有 2365 位患者，未包含 rosiglitazone 的治療組則有 2634 位患者。
針對這三個試驗包括共有 14067 位患者(含有 rosiglitazone 的治療組 N=6311，對照組 N=7756)進行一項分析，患者中 rosiglitazone 治療組的 patient-year exposure 為 25771 patient-years 而對照組的 patient-year exposure 為 29887 patient-years，該分析是根據一項複合的嚴重不良心血管事件(心血管方面的死亡、心肌梗塞和中風)，之後稱其為 MACE。這個終點不同於心肌缺血事件的整合分析概括終點，心肌缺血事件的整合分析概括終點超過半數是指心絞痛。心肌梗塞包括經判定為致命性和非致命性的心肌梗塞加上猝死。如同圖 4 所示，rosiglitazone 和對照藥品的三個終點(MACE、MI 和總死亡率)所得的結果並未有統計學上的顯著差異。

圖 4. Rosiglitazone 組與對照組在 MACE(心肌梗塞、心血管方面的死亡或者中風)風險、心肌梗塞和總死亡率的風險比率



RSG = rosiglitazone; SU = sulfonylurea; MET = metformin; RAM = ramipril
* Myocardial infarction includes fatal and non-fatal MI plus sudden death

在來自短期(中位數 6 個月)共 42 個的臨床研究數據的回溯性 ICT 分析中，有關心肌缺血事件的總發生率，在包含 rosiglitazone 療法為 2.00%高於對照組的 1.53% [Hazard ratio 1.30 (95% CI: 1.004-1.69)]。在包含 rosiglitazone 療法中發生心肌缺血事件造成的死亡是 0.15%，和對照組 0.12%。橫跨治療療法評估，心肌梗塞事件的發生率，在 rosiglitazone 和對照組治療療法下普遍較低。進一步分析顯示，則是在安慰劑-對照試驗中觀察到心肌梗塞事件發生率增加的現象，而不是在活性藥物-對照(active-controlled)試驗。在 ICT 資料庫中，當患者接受 rosiglitazone 作為 insulin 的附加治療，以及缺血性心臟病患者接受 nitrates 治療，其局部缺血事件發生率較高(見下文)：

- Rosiglitazone 合併使用在接受 insulin 治療的患者：

  在 ICT 分析中，在少數典型與心肌缺血相關的事件中，觀察到當 rosiglitazone 合併使用於原先接受 insulin 治療的患者身上，這些事件發生在合併治療(2.77%)頻率高於單一 insulin 療法(1.36%)。在這些分析中，與心臟衰竭相關的事件總發生率，在 rosiglitazone 合併使用於原先接受 insulin 治療(1.27%)也高於 insulin 持續單一療法(0.75%)。

  在 rosiglitazone 和 insulin 共同給藥，獨立 24 週、對照、隨機、雙盲試驗中，insulin 附加到 rosiglitazone-metformin 治療患者(n=161)，相較於 insulin 加上安慰劑(n=158)，經過 rosiglitazone-metformin 單盲、八週洗滌期(run-in)。在基線

及在 run-in 時期，產生水腫需要藥物治療的患者以及患有 CHF 的患者會被排除。沒有在任一治療組中被報導有 CHF 的案例。在接受 rosiglitazone-metformin 加上 insulin 組別中，有一件心肌缺血事件(心絞痛)和一件猝死。在 insulin 組沒有觀察到心肌缺血的案例。

- Rosiglitazone 用在患有缺血性心臟病且使用 nitrates 的患者：

在上述的回溯性 ICT 資料庫，在原先服用 nitrates 和 on-therapy 試驗期間接受 nitrates 的 rosiglitazone 治療患者觀察到心肌缺血的 SAEs 比率(rosiglitazone 28 事件數/451 位 nitrate 使用者；6.2%)相較於對照組(10 事件數/301 位 nitrate 使用者；3.3%)有增加。這些發現並未在其他臨床或流行病學研究中重現，如下列所述：

在上述的 ADOPT 研究同樣提到，在原先接受 nitrates 或 on-therapy 試驗期間接受 nitrates 的患者觀察到心肌缺血 SAEs 的比率是相當的(rosiglitazone 單一療法 8 事件數/74 位 nitrate 使用者；10.8% vs. metformin 12 事件數/89 位 nitrate 使用者； 13.5% vs. glyburide/glibenclamide9 事件數/76 位 nitrate 使用者；11.8%)。

前述 RECORD 試驗中，比較那些在基期有使用 nitrates 以及沒有使用 nitrates 的少數發生主要評估指標事件的患者，沒有證據顯示兩者間的相對風險具有差異性，如無顯著互動效應(interaction test)所示(p=0.50)。

在來自美國大型健康管理計畫(Ingenix)的資料庫的一個大型平衡觀察性的世代研究中，患者接受 rosiglitazone 或其他標準抗糖尿病劑(非 thiazolidinediones)之基準值特徵相當並且追蹤平均約一年。因冠狀血管心臟疾病之前接受 nitrates 治療的患者，其子群體分析並未顯示 MI 發生率增加的現象「包含 rosiglitazone 的治療組 [34.8 / 1000 person-years] 相較於其他抗糖尿病劑的治療組 [55.9 / 1000 person-years]」。 (見以下*觀察性研究*)。

另有 10 個符合 ICT 分析納入標準的試驗(但當時尚未有資料加入原來 42 個試驗做 ICT 分析)。由更新的資料顯示，比較 rosiglitazone 組與對照組，其心臟缺血相關的事件發生率，兩組間並無統計上的差異[Hazard ratio 1.10 (95% CI: 0.89-1.35)]。

<u>觀察性研究：</u>

一嵌入式(nested)病例對照研究分析 MI 的機率，在第二型糖尿病患者服用 thiazolidinediones (個別地使用 rosiglitazone 和 pioglitazone)，相較於糖尿病患者服用其他抗糖尿病治療。這研究使用的數據來自 Integrated Healthcare Information Services (IHCIS) 健康照護保險資料庫，其包含有住院病人/門診病人和藥局保險共約有 4100 萬註冊者。從 1999 年到 2006 年，總共有 891901 人次在此研究接受分析。在糖尿病群中，MI 發生比率是 0.53 每 100 person years。相較於接受其他抗糖尿病治療的患者，MI 的調整後風險比率於 rosiglitazone 為 1.02 [95% CI: 0.94-1.11]， pioglitazone 為 0.90 [95% CI: 0.82-0.98]和沒有抗糖尿病治療為 0.56 [95% CI: 0. 53-0.59]。rosiglitazone 相較於其他抗糖尿病劑發生 MI 的可能性是相同的。

在 Ingenix 研究中，患者接受 rosiglitazone 或其他標準抗糖尿病劑(非 thiazolidinedione)之基準值特徵相當並且平均追蹤約一年。這個研究評估 33363 位

第二型糖尿病受試者且評估複合嚴重 CV 終點的風險比率 (因 MI 導致住院、及/或冠狀動脈血管再形成) 。
因 MI 導致住院和冠狀動脈血管再形成的複合終點發生率，於包含 rosiglitazone 治療中為每 100 person years 1.75 事件數，和其他抗糖尿病劑為每 100 person years 1.76 事件數 [Hazard ratio 0.93 (95% CI: 0.80-1.10)]。
在包含 rosiglitazone 治療中其 MI 發生率為每 100 person years 0.80 事件數，而其他抗糖尿病劑為每 100 person years 0.83 事件數[Hazard ratio 0.92 (95% CI: 0.73-1.16)]。
這個研究是針對 rosiglitazone 而非 pioglitazone 對冠狀動脈心臟疾病的結果分析。
一隨後分析在相同的資料庫包含 thiazolidinediones, rosiglitazone 和 pioglitazone，並且追蹤受試者直到 2007 第一季末。這研究在 91358 位患有第二型糖尿病的患者，開始服用 rosiglitazone 或 pioglitazone，針對其 MI、冠狀動脈血管再形成和猝死的危險性進行比對。追蹤調查自治療開始並追蹤到三個停止點 1. 療法有重大改變 2. 中斷 3. 療法有輕微改變。rosiglitazone 相較於 pioglitazone，追蹤直到療法有重大改變其在合併心血管結果 hazard ratio 的總和為 1.01 [95% CI: 0.93-1.10] ，直到中斷為 1.02 [95% CI: 0.93-1.13]，直到療法有輕微改變為 1.12 [95% CI: 0.97-1.29] 。
對 MI 而言，個別的風險比率為 1.19 [95% CI: 1.04-1.36]、1.21 [95% CI: 1.04-1.42] 和 1.48 [95% CI: 1.16-1.88]。對冠狀動脈血管再形成而言，其個別的風險比率為 0.99 [95% CI: 0.90-1.09]、 1.02 [95% CI: 0.92-1.12]和 1.12 [95% CI: 0.97-1.31]。
其他回溯性世代研究，在第二型糖尿病患者中接受 rosiglitazone、 pioglitazone 和其他抗糖尿病劑，相較其 MI 和冠狀動脈血管再形成的危險性。此研究包含 402845 位確認自彙編於美國超過 80 個健康計畫的 PharMetrics 資料庫的患者並追蹤 12-18 個月。
包含 rosiglitazone 的療法其 MI 總發生率為每 100person year 有 0.46 事件數，包含 pioglitazone 療法為每 100person year 有 0.44 事件數，和包含所有其他抗糖尿病劑療法為每 100 person year 有 0.41 事件數。
Rosiglitazone 相較於 pioglitazone 其 MI 的總風險比率為 1.07 [95%CI: 0.89-1.27] 。
當 rosiglitazone 相較於其他抗糖尿病劑時，其 MI 的總風險比率為 1.06 [95% CI: 0.92-1.21]。同樣的，rosiglitazone 相較於 pioglitazone 其冠狀動脈血管再形成的總風險比率為 1.03 [95% CI: 0.93-1.14]，rosiglitazone 相較於其他抗糖尿病劑則為 1.01 [95% CI: 0.93-1.10]。當 rosiglitazone 分別地相較於 pioglitazone 和其他抗糖尿病劑，其複合 MI 及/或 冠狀動脈血管再形成的結果之總風險比率則分別為 1.04 [95% CI: 0.94-1.14]和 1.03 [95 % CI: 0.95-1.11]。

輕度到中度(NYHA 第 I 級及第 II 級)心衰竭

在一為期 52 週對照控制、心臟超音波之臨床試驗中，在 224 位第二型糖尿病併有 NYHA 第 I 級或第 II 級心衰竭，且已服用口服降血糖及心衰竭治療藥物之病患中，從基準線到第 52 週 rosiglitazone 組其心室射出率之改變相對於對照組並無惡化。Rosiglitazone 並無影響在心臟超音波構造及功能性參數之平均值。在這試驗中，獨立的委員會根據預先指定的標準，針對體液相關或心血管事件等八項事件執行盲化評估，病患使用 rosiglitazone 治療相較於對照組在下列判定之事件有較高的發生率：新發生或惡化 水腫及/或 呼吸困難(rosiglitazone 30%；對照組 18%)、心臟衰竭惡化(在 rosiglitazone 組 5 位(4.5%)；在對照組 4 位(3.5%))、增加心臟衰竭之藥物使

用(包含利尿劑；rosiglitazone 33%；對照組 18%)，心血管事件而導致住院(rosiglitazone 19%；對照組 13%)。
AVANDAMET 不建議使用在有症狀之心衰竭病人(見*警語及注意事項*、*禁忌症*)。

骨骼健康
在前述 ADOPT 試驗中，發現使用 *AVANDIA* 的女性骨折發生率(9.3%，2.7 人/100 patient years)，較使用 metformin (5.1%，1.5 人/100 patient years)或 glyburide/glibenclamide (3.5%，1.3 人/100 patient years)來得高(參見警語和注意事項)。此試驗中，男性骨折在三個治療組中的發生率相似。
在前述 RECORD 試驗中，與有效藥之對照組相比較，發現併用 *AVANDIA* 組的患者骨折發生率較高[8.3% vs. 5.3%, risk ratio 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]。相對於對照組，發生骨折的風險女性[11.5% vs. 6.3%, risk ratio 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)]高於男性[5.3% vs. 4.3%, risk ratio 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]。仍需較長的時間後續追蹤得到更多的數據才能確認是否男性患者會有增加骨折發生的風險。
在一些研究中曾有報告指出，使用 rosiglitazone 會小幅降低男性和女性腰椎和髖骨的骨密度。骨密度和骨折變化的相關性尚未確認。

臨床前安全性資料
AVANDAMET 複方產品並未進行動物研究。下列資料係依據以 rosiglitazone 或 metformin 個別成分分別進行的研究為基礎。

- **Rosiglitazone**

致癌性：在一項為期兩年的致癌性研究中，在 Charles River CD-1 小白鼠的飲食中投予劑量分別為 0.4、1.5 及 6 mg/kg/day 的劑量(最高劑量約相當於 *AVANDAMET* 當中的 rosiglitazone 成分人類每日最大建議劑量之 AUC 的 12 倍)；並對 Sprague-Dawley 大白鼠連續兩年經口強迫灌食 0.05, 0.3 and 2 mg/kg/day 的劑量(雄鼠與雌鼠最高劑量分別約相當於 *AVANDAMET* 當中的 rosiglitazone 成分人類每日最大建議劑量之 AUC 的 10 至 20 倍)。
致突變性：Rosiglitazone 對小白鼠並不具致癌性。在投予≥1.5 mg/kg/day 之劑量(約為 *AVANDAMET* 當中的 rosiglitazone 成分人類每日最大建議劑量的 AUC 的 2 倍)的小白鼠中，脂肪增生的發生率有升高的現象。在大白鼠的試驗當中，於≥0.3 mg/kg/day 的劑量下(約為 *AVANDAMET* 當中的 rosiglitazone 成分人類每日最大建議劑量之 AUC 的 2 倍)，良性脂肪組織瘤(脂肪瘤)的發生率有明顯升高的現象。一般認為這兩種動物中的這些增生變化現象乃是對脂肪組織長期受到藥物過度刺激所致。
活體外基因突變細菌分析、活體外人類淋巴球染色體異常試驗、活體內小白鼠細胞小核試驗及活體內/活體外大白鼠 UDS 分析的結果均顯示，rosiglitazone 不具致突變性或致細胞碎裂性。 活體外小白鼠淋巴瘤分析結果顯示，在代謝性活化作用存在的情況下，突變會略為增加(約為 2 倍)。

生殖力損害：對雄性大白鼠投予劑量高達 40 mg/kg/day 的 Rosiglitazone(約為 *AVANDAMET* 當中的 rosiglitazone 成分人類每日最大建議劑量之 AUC 的 116 倍)時，並不影響其交配和生殖的能力。 Rosiglitazone 會改變雌性大白鼠的動情週期(2 mg/kg/day)，並降低其黃體素和雌激素的血中濃度，因而使其生殖能力減弱 (40 mg/kg/day)(分別約為 *AVANDAMET* 當中的 rosiglitazone 成分人類每日最大建議劑量的 AUC 之 20 及 200 倍)；但於 0.2 mg/kg/day 的劑量下(約為 *AVANDAMET* 當中的 rosiglitazone 成分人類每日最大建議劑量之 AUC 的 3 倍)，則未發現這類的作用。在猴子的研究中，rosiglitazone(0.6 及 6 mg/kg/day，分別約為人類每日最大建議劑量之 AUC 的 3 及 15 倍)會減弱濾泡期之血中雌激素濃度上升的程度，接著使黃體素激增的程度降低、黃體期的黃體素濃度降低，因而導致無月經。這些作用的機轉似乎是由於對卵巢類固醇生成作用直接抑制造成的結果。

動物毒性學：對小鼠(3 mg/kg/day)、大鼠(2 mg/kg/day)、及狗(2 mg/kg/day)投予 rosiglitazone (分別約為 *AVANDAMET* 中之 rosiglitazone 成分的人類每日最高建議劑量之 AUC 的 5 倍、22 倍及 2 倍)之後發現，心臟的重量有增加的現象。形態度量法的測定結果顯示，其心室組織有肥大的現象，這可能是因為血漿容積擴大而使心臟作功增加所造成的結果。

生殖毒性學：在大鼠懷孕初期投予 rosiglitazone，對著床或胎兒的發育並無任何影響；但若在大鼠及兔子的懷孕中後期投予 rosiglitazone，則會導致胎兒死亡及發育遲緩。對大鼠及兔子分別投予高達 3 mg/kg 及 100 mg/kg 的劑量之後(分別約為 *AVANDAMET* 中之 rosiglitazone 成分的人類每日最高建議劑量之 AUC 的 20 倍及 75 倍)，並未發現任何致畸性。Rosiglitazone 會使大鼠發生胎盤病變(3 mg/kg/day)。在懷孕至授乳期間對大鼠投予 rosiglitazone，會降低仔鼠的體形大小、初生存活能力、以及出生後的生長速度；但生長遲緩的現象在發育期後便會恢復正常。在對胎盤、胚胎/胎兒及子代的影響方面，對大鼠的無影響劑量為 0.2 mg/kg/day，對兔子則為 15 mg/kg/day。這些無影響劑量約為 *AVANDAMET* 中之 rosiglitazone 成分的人類每日最高建議劑量之 AUC 的 4 倍。目前並未曾在授乳母鼠的乳汁中檢出 rosiglitazone 及(或)其代謝產物(見*懷孕與授乳*)。

- **Metformin:**

已經有以大白鼠(給藥時間 104 週)及小白鼠(給藥時間 91 週)進行的長期致癌性研究，最高劑量分別達到 900 mg/kg/day 及 1500 mg/kg/day。以體表面積為基礎來比較，這些劑量都約為 *AVANDAMET* 當中的 metformin 成分人類每日最大建議劑量 2000mg 的 4 倍。雄性小白鼠及雌性小白鼠的研究中，都沒有發現 metformin 具致癌性的證據。同樣地，在雄性大白鼠身上也沒有觀察到 metformin 具有致腫瘤的可能。然而，以 900 mg/kg/day 的劑量投予雌性大白鼠，良性基質子宮息肉的發生率有提高的現象。

在下列活體外檢驗中顯示 metformin 不具致突變性：Ames 檢驗 (*S. typhimurium*)、基因突變檢驗(小鼠淋巴瘤細胞)或染色體異常檢驗(人類淋巴球)。活體內小數微核檢驗的結果也顯示 metformin 不具致突變性。

在高達 600 mg/kg/day 的劑量下，metformin 不會影響到雄性小白鼠及雌性小白鼠的生殖力，以體表面積為比較基礎，此劑量約為 *AVANDAMET* 當中的 metformin 成分人類每日最大建議劑量之 AUC 的 3 倍。

在高達 600 mg/kg/day 的劑量下，Metformin 對大鼠及兔子仍不具致畸性。以大鼠和兔子的體表面積來比較，此劑量分別約相當於人類每日最高建議劑量(2000 mg)的 2 倍及 6 倍。胎兒體內濃度的檢測結果顯示，胎盤對 metformin 有局部障壁的作用。曾在授乳大鼠的乳汁中檢出 Metformin *(見 懷孕與授乳)*。

【賦形劑】

Magnesium stearate, Polyethylene glycol, Hydroxypropyl methylcellulose, Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose, Povidone, Sodium starch glycolate, Titanium dioxide and Iron oxide red.

【貯存特殊注意事項】

貯存於 30°C 以下乾燥處。

製造廠：Glaxo Wellcome, S.A.
廠　址：Avida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain
藥　商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司
地　址：台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓

Version number: GDS24/IPI21; Date of issue: 25 Aug 2011
AVANAMET 為葛蘭素史克公司集團的註冊商標