梵帝爾膜衣錠

Avandaryl F.C. Tablets

4 毫克/2 毫克　　衛署藥輸字第 024746 號

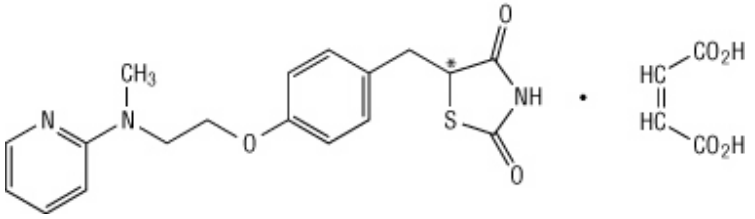
本藥須由醫師處方使用

- **Thiazolidinedione 類藥品，包括 rosiglitazone，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 AVANDARYL 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的徵候(包括快速體重增加、呼吸困難、和/或水腫)，倘若有發展出這些症狀，應該依據現行標準治療心臟衰竭，進一步考慮停止該藥品或降低治療劑量。**
- **不建議 *AVANDARYL* 使用於缺血性心臟病之病人。**
- **不建議 *AVANDARYL* 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 *AVANDARYL*。**

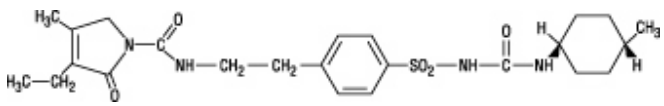
性狀

AVANDARYL (rosiglitazone maleate 及 glimepiride)錠劑中，含有兩種用以治療第二型糖尿病的口服降血糖藥物成分：rosiglitazone maleate 及 glimepiride。

Rosiglitazone為thiozolidinedione類的一種口服降血糖藥物，主要經由提高對胰島素的感受性而發揮作用。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 maleats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。其分子式為 $C_{18}H_{19}N_3O_3S•C_4H_4O_4$。Rosiglitazone maleate為白色至灰白色固體，熔點範圍為122°到123°C。Rosiglitazone maleate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；於生理範圍內，其溶解度會隨pH值上升而降低。Rosiglitazone maleate的結構式如下：



Glimepiride為sulfonylurea類的口服降血糖藥物，Glimepiride為白色至黃白色幾乎無味的結晶粉末。Glimepiride 的化學式為 1-[[p-[2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea，分子量為 490.62，分子式為 $C_{24}H_{34}N_4O_5S$，幾乎不溶於水。其結構式如下：



AVANDARYL 以錠劑形式口服給藥，錠劑中分別含有 rosiglitazone maleate 與以下不同含量的 glimepiride (以rosiglitazone maleate/glimepiride的形式表現)：4 毫克/1 毫克、 4 毫克/2 毫克及4 毫克/4 毫克。每錠中亦含下列非活性成分：Hypromellose 2910, lactose monohydrate, macrogol(polyethylene glycol), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, titanium dioxide, 及一種以上的下列成分: 黃, 紅 或黑的氧化鐵(Yellow, red, or black iron oxides)。

臨床藥理學

作用機制: AVANDARYL 結合了兩種具有互補作用的降血糖藥物成分，以改善第二型糖尿病病患的血糖控制：Rosiglitazone maleate 為一種 thiazolidinedione 類的降血糖藥物， glimepiride 則為 sulfonylurea

類的降血糖藥物。Thiazolidinediones 為胰島素敏化物質(insulin sensitizing agent)，主要作用為促進週邊血糖的利用，而 sulfonylureas 則主要在刺激有功能的胰臟 beta 細胞釋放胰島素。

Rosiglitazone藉由促進胰島素感受性而改善血糖控制，為一種對peroxisome proliferator-activated receptor-gamma(PPARγ)具高度選擇性的強效促進劑，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 反應性的基因亦參與脂肪酸代謝的調節。

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。rosiglitazione同時降低了血糖的濃度，以及ob/ob obese mouse, db/db diabetic mouse, and fa/fa fatty Zucker rat的高胰島素血症(hyperinsulinemia)。

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。受胰島素調控的葡萄糖載運體 GLUT-4 在脂肪組織中的濃度會升高。在第二型糖尿病且/或葡萄糖耐受性缺損動物模型中顯示，rosiglitazone 不會導致血糖過低。

Glimepiride的主要降血糖機轉似乎為刺激有功能的胰臟beta細胞釋放胰島素。此外，glimepiride在胰臟以外組織產生的效應，也在sulphonylureas（例如glimepiride）活性中扮演重要角色。前臨床及臨床研究都支持證實glimepiride會增加末稍組織對胰島素的感受性。這些發現和長期、隨機及安慰劑對照的試驗結果一致。試驗結果是glimepiride治療改善了餐後胰島素/胜肽C的反應，以及在沒有產生臨床上有意義的空腹胰島素/胜肽C濃度增加的情形下，能獲得全面的血糖控制。然而，如同其他的sulphonylureas，長期使用glimepiride來降低血糖的機制並未確立。

藥物動力學: 在一個AVANDARYL 4 毫克/4 毫克的生體相等性研究中，空腹的情況下給予合併型錠劑劑量與4毫克rosiglitazone錠及4毫克glimepiride錠同時服用後，rosiglitazone在AUC及C_{max}兩個項目具有生體相等性；單獨投予4 毫克/4 毫克錠劑與glimepiride及rosiglitazone同時給藥，兩者glimeperide之AUC相等，而C_{max}在給予合併型錠劑時則是減少13%(見表一)。

表一, Rosiglitazone及Glimepiride的藥物動力學參數(n = 28)

	Rosiglitazone		**Glimepiride**	
參數 (單位)	**Regimen A**	**Regimen B**	**Regimen A**	**Regimen B**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/mL)	1,259 (833-2,060)	1,253 (756-2,758)	1,052 (643-2,117)	1,101 (648-2,555)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.hr/mL)	1,231 (810-2,019)	1,224 (744-2,654)	944 (511-1,898)	1,038 (606-2,337)
C_{max} (ng/mL)	257 (157-352)	251 (77.3-434)	151 (63.2-345)	173 (70.5-329)
$T_{½}$ (hr)	3.53 (2.60-4.57)	3.54 (2.10-5.03)	7.63 (4.42-12.4)	5.08 (1.80-11.31)
T_{max} (hr)	1.00 (0.48-3.02)	0.98 (0.48-5.97)	3.02 (1.50-8.00)	2.53 (1.00-8.03)

AUC = 曲線下面積(area under the curve); C_{max} = 最高濃度(maximum concentration); T½ = 半衰期(terminal half-life); T_{max} = 達最高濃度所需時間(time of maximum concentration).
Regimen A = AVANDARYL 4 毫克/4 毫克錠劑; Regimen B = 同時給予
rosiglitazone 4 毫克錠劑以及glimepiride 4 毫克錠劑
除了 T½ 以算數平均值(範圍)以及T_{max}以中位數(範圍)的形式呈現之外，資料都以幾何平均值(範圍)的形式呈現。

與食物併服一顆合併劑型AVANDARYL後，其中rosiglitazone及glimepiride個別的吸收速率及程度，與同時服用rosiglitazone及glimepiride兩顆錠劑的吸收速率及程度是相同的。

吸收: 投與AVANDARYL 4 毫克/1 毫克, 4 毫克/2 毫克, 和4 毫克/4 毫克後，glimepiride的AUC和C_{max}隨劑量成比例增加。餐後投與AVANDARYL對rosiglitazone的總暴露量沒有影響；然而，rosiglitazone的C_{max}比空腹狀態時少了32%。在餐後，glimepiride的AUC(19%)和C_{max}(55%)皆較空腹狀態時增加。

Rosiglitazone: rosiglitazone的絕對生體可用率為99%，給藥後一小時出現最高血中濃度，rosiglitazone的C_{max}和AUC在治療劑量下隨劑量成比例增加。

Glimepiride: 口服投藥後，glimepiride完全(100%)自腸胃道吸收，對正常受試者單次投與及對第二型糖尿病病患的多次給藥，已證實glimepiride在給藥後一小時內有顯著的吸收，而C_{max}則於給藥後2至3小時出現。

分佈: Rosiglitazone: 根據族群藥物動力學分析，rosiglitazone的平均(CV%)口服分佈體積(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。

Glimepiride: 於健康受試者靜脈投予後，其分佈體積(Vd)為8.8公升(113mL/kg)，全身清除率則為47.8mL/min。蛋白質結合率大於99.5%。

代謝及排除: Rosiglitazone: Rosiglitazone在體內會廣泛代謝，並無任何原型藥物自尿液排出。首要的代謝途徑為 N-去甲基作用及羥化作用，之後再與硫酸鹽以及葡萄糖醛酸結合，所有於循環中的代謝物質其效力皆遠低於原型藥物，因此對rosiglitazone之胰島素感受性不具貢獻，體外資料顯示，rosiglitazone主要經由cytochrome P450 (CYP)之同功酵素 2C8代謝，CYP2C9則為次要途徑．追蹤口服及IV給予[^{14}C]rosiglitazone maleate，自尿液及糞便排除的比例分別約為64%及23%，[^{14}C]相關物質的血漿半衰期範圍則從103至158小時，排除半衰期為3至4小時且無劑量依賴現象。

Glimepiride: 無論口服或靜脈投與，glimepiride完全藉由氧化生物轉化方式代謝，主要代謝物質為cyclohexyl hydroxy methyl derivative
(M1)及carboxyl derivative (M2)，cytochrome P450 2C9已顯示與glimepiride經氧化生物轉化後，再轉變為M1有關，M1進一步經由幾種胞質液酵素代謝成M2，動物模型中，相較於原型藥物，M1(而非M2)具有約⅓的藥理活性；然而，M1的降血糖作用是否具有臨床意義則尚未明瞭。

當口服投與[^{14}C]glimepiride時，七天內約有60%的總放射活性可在尿液中偵測到，且M1(主要)及M2約佔其中的80%~90%，大約40%的總放射活性於糞便中偵測到，而M1及M2(主要)約佔其中的70%，尿液及糞便中皆未發現原型藥物．經靜脈給藥後，並未發現glimepiride或其M1代謝物顯著地自膽道排出。

特殊族群: 沒有AVANDARYL在以下特殊族群的藥動學資料，所提供的資料以AVANDARYL的個別成分呈現。

性別: Rosiglitazone: 族群藥物動力學分析結果顯示，女性病患(n = 405)rosiglitazone的平均口服清除率約較同樣體重男性病患(n = 642)低了6%，併用rosiglitazone及sulfonylureas對男性及女性的血糖控制皆有改善，其中對女性的療效反應較為顯著，對特定的BMI族群而言，女性傾向於具有較男性更多的脂肪含量，由於rosiglitazone的分子標的(PPARγ)表現於脂肪組織中，此項具鑑別力的特點可(至少部分)說明女性對rosiglitazone合併sufonylureas的治療反應較佳，而由於治療應個人化，故不需針對性別作劑量調整。

Glimepiride: 針對體重作劑量調整時，glimepiride的藥物動力學於男性及女性族群間沒有差別。

老年人: Rosiglitazone: 族群藥物動力學分析(n = 716 <65 years; n = 331 ≥65 years)結果顯示，年齡對rosiglitazone的藥物動力學影響並不顯著。

Glimepiride: 以每天6毫克的劑量對65歲以下及大於65歲的第二型糖尿病患者作glimepiride的藥物動力學比較，兩族群之間並無glimepiride藥物動力學的明顯差異，較年長的病患於穩定狀態下的AUC約較年輕病患者低了13%；而年長病患的平均體重依賴性清除率(weight-adjusted clearance)約較年輕病患高了11% (見 注意事項, 老人使用)。

肝功能不全: 若患者的臨床證據顯示具活性肝疾病或血清轉胺酶指數較高(ALT>2.5X upper limit of normal)時，則不應以AVANDARYL進行治療(見 注意事項, 肝臟作用)。

Rosiglitazone: 相較於健康受試者，具中度至嚴重肝臟疾病(Child-Pugh Class B/C) 患者之rosiglitazone的非結合口服清除率(Unbound oral clearance)明顯較低，因此，非結合的(unbound) C_{max} 及 $AUC_{0\text{-}inf}$分別增加了2至3倍，相較於健康受試者，rosiglitazone的排除半衰期在肝病患者身上大約多了2個小時。

Glimepiride: 尚未進行glimepiride對肝功能不全患者的研究．

種族: Rosiglitazone: 一項包含白人, 黑人及其他種族人群作出的族群藥物動力學分析顯示，族群對rosiglitazone的藥物動力學並無影響。

Glimepiride: 尚未進行對種族間藥物動力學的評估研究，但是在glimepiride用於第二型糖尿病患者的安慰劑對照試驗中，glimepiride對白人(n=536)、 黑人(n=63)及拉丁人(n=63)的抗高血糖作用是相當的。

腎功能不全: Rosiglitazone:對輕微至嚴重腎功能不全病患或血液透析病患而言，其rosiglitazone的藥物動力學與腎功能正常病患的藥物動力學之間並無臨床上相關的差異。

Glimepiride: 一項針對15位腎功能不全患者的單一劑量glimepiride 開放性之研究中，給予三群具有不同之平均肌胺酸酐清除率(CL_{cr})的患者glimepiride (3毫克)；(Group I, CL_{cr} = 77.7 mL/min, n = 5)、(Group II, CL_{cr} = 27.7 mL/min, n = 3)及(Group III, CL_{cr} = 9.4 mL/min, n = 7)。在三個族群之患者中，

glimeprirde都有良好的耐受性。結果顯示glimepiride的血中濃度隨腎功能下降而降低，然而，M1及M2的血中濃度(平均AUC值)自Group I到Group III分別增加了2.3及8.6倍。Glimepiride的擬似半衰期(apparent terminal half-life ($T_{½}$))並未改變，而M1與M2的半衰期則隨著腎功能的下降而增加。然而，M1加上M2的平均尿液排除以劑量的百分率表示則是下降的(對於Groups I 到 III 分別為 44.4%, 21.9% 以及 9.3%)。一項針對16位腎功能不全的第二型糖尿病患者所作的多劑量滴定研究中，給予每天1至8毫克的glimepiride，為期3個月，所得結果與單一劑量所得結果相同，所有CL_{cr}低於22mL/min的患者在每天僅服用1毫克劑量的情形下其血糖可獲得適當的控制。此項試驗結果顯示AVANDARYL 4 毫克/1毫克所含的1毫克glimepiride可作為具腎臟疾病的第二型糖尿病患者的起始劑量，且劑量可依空腹血糖值作調整。

兒童: 目前並沒有AVANDARYL對兒童的藥物動力學資料。

Rosiglitazone: rosiglitazone在兒童病患藥物動力學參數的建立，來自一項收納96位兒童的族群藥物動力學分析，此臨床試驗收納10~17歲的33位男性及63位女性(體重範圍從35公斤到178.3公斤)，rosiglitazone的族群平均口服清除率(CL/F) 與 分佈體積(V/F) 值分別為3.15L/hr 及 13.5L，這些口服清除率(CL/F) 與 分佈體積(V/F)的估計值與先前分析成人族群中典型的參數估計值一致。

Glimepiride: 以單一劑量試驗對30位(男性=7; 女性=23)第二型糖尿病患者進行glimepiride (1毫克)的藥物動力學評估，受試者年齡從10歲到17歲，其平均$AUC_{0\text{-}last}$ (338.8 ± 203.1 ng.hr/mL), C_{max} (102.4 ± 47.7 ng/mL)及$T_{½}$(3.1 ± 1.7 hours)與先前報告的成人資料 ($AUC_{0\text{-}last}$315.2 ± 95.9 ng.hr/mL, C_{max} 103.2 ± 34.3 ng/mL及$T_{½}$ 5.3 ± 4.1 hours)是相當的。

藥物交互作用: 給予14位成人受試者單一口服劑量的glimepiride，於臨床上對rosiglitazone穩定狀態下的藥物動力學並無顯著的作用，連續八天對健康成人受試者重複投與rosiglitazone (8 毫克 once daily)，glimepiride的AUC 和 C_{max}並無臨床上顯著的減少。

Rosiglitazone: 受到Cytochrome P450抑制, 誘導, 或代謝的藥物: 體外藥物代謝研究顯示，於臨床相關劑量下rosiglitazone並不會抑制任何P450的主要酵素，體外資料顯示rosiglitazone主要經由CYP2C8代謝, 較少經由2C9代謝，CYP2C8的抑制劑(如gemfibrozil)可能減少rosiglitazone的代謝，而CYP2C8的誘導劑(如rifampin)則可能增加rosiglitazone的代謝，因此，當CYP2C8的抑制劑或誘導劑於rosiglitazone治療糖尿病的過程中加入或停用時，可能須根據臨床反應改變糖尿病的治療。

Rosiglitazone (4毫克 每天兩次)對nifedipine及口服避孕藥(ethinyl estradiol 以及norethindrone)的藥物動力學並無臨床上相關的作用，nifedipine及口服避孕藥主要經由CYP3A4代謝。

Gemfibrozil: 同時併用gemfibrozil (600毫克，每天兩次)(一種CYP2C8抑制劑)及rosiglitazone (4毫克，每天一次)連續七日，相較於單獨服用rosiglitazone (4毫克每天一次)，rosiglitazone的AUC升高了127%，故當使用gemfibrozil時，可能需要降低rosiglitazone的劑量(見注意事項)。

Rifampin: 連續六日併用Rifampin (600毫克, 一天一次)(一種CYP2C8的誘導劑) 相較於單獨使用rosiglitazone (8毫克)可降低Rosiglitazone AUC約66%(見注意事項)。

Glyburide: 連續七日併用rosiglitazone(2 毫克,每天兩次)及glyburide (3.75~10 毫克/天)，並不會改變以glyburide治療穩定的糖尿病患者之平均穩定狀態24小時血中血糖濃度，對健康高加索人種之受試者連續八日重複投與rosiglitazone(8 毫克, 每天一次)，造成glyburide之AUC及C_{max}下降約30%。對日本受試者而言，同時併用rosiglitazone使得glyburide的AUC及C_{max}略微上升。

Digoxin: 對健康受試者連續14日口服投與rosiglitazone (8 毫克, 每天一次)並未影響digoxin (0.35毫克,每天一次) 穩定狀態下的藥物動力學。

Warfarin: 重複投與rosiglitazone對warfarin鏡像異構物(enantiomers)穩定狀態下的藥物動力學並不會有臨床上相關的作用。

其他的藥物動力學研究顯示acarbose, ranitidine或metformin對rosiglitazone的藥物動力學沒有臨床上相關的作用。

Glimepiride: sulfonylureas的降血糖作用可因某些藥物而增強，其中包括非固醇類抗發炎藥物(NSAID)及高蛋白結合率的藥物，像是salicylates, sulfonamides, chloramphenicol, coumarins, probenecid, monoamine oxidase inhibitors以及 beta-adrenergic blocking agents。當接受glimepiride治療的病患服用這些藥物時，應謹慎觀察病患是否出現低血糖的現象。。使用glimepiride的病患停用這些藥物時，應嚴密觀察病患的血糖控制情形。

某些藥物具有產生低血糖的傾向並因而造成血糖控制不良，這些藥物包括thiazides與其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazines、甲狀腺素製劑、雌激素(estrogens)、 口服避孕藥、phenytoin、菸鹼酸(nicotinic acid)、擬交感神經作用劑及isoniazid。接受glimepiride治療的病患服用上述藥物時，應嚴密觀察病患的血糖控制情形。使用glimepiride的病患停用這些藥物時，應嚴密觀察病患是否出現低血糖的現象。

經由Cytochrome P450代謝的藥物: 口服miconazole與降血糖藥物之間潛在的交互作用曾有導致嚴

重低血糖的報告，而此交互作用是否也會發生在靜脈、外用或陰道劑型的miconazole則不得而知。cytochrome P450 2C9的抑制劑(如fluconazole)與誘導劑(如Rifampicin)和glimepiride之間具有潛在的交互作用。

Aspirin: 同時服用aspirin (1 g，每天三次)及glimepiride造成mean glimepiride AUC降低約34%，因此平均口服清除率(mean CL/F)升高約34%，平均最高濃度(C_{max})降低約4%，血糖及血漿胜肽C濃度沒受到影響且未出現有關低血糖症狀的報告。

H_2-Receptor Antagonists: 同時口服 4 毫克單一劑量 glimepiride 與 cimetidine (800 毫克，一天一次)或 ranitidine (150 毫克，一天兩次) 並不會明顯改變 glimepiride 的吸收與停留，其低血糖症狀也沒有發現差異。

Beta-Blockers: 同時給予 propranolol (40 毫克，一天三次)以及 glimepiride 明顯增加 glimepiride 的 C_{max}, AUC 以及 $T_{½}$，分別是增加了 23%, 22%以及 15%，且口服清除率 (CL/F)降低 18%。然而，尿液中所偵測到的 M1 以及 M2 並沒有改變。接受 proprabolol 以及安慰劑的正常受試者對於 glimepiride 的藥效反應幾乎一致。臨床試驗上收集的第二型糖尿病患者的資料顯示沒有證據說明非控制的併用 beta-blockers 會有臨床上顯著的不良交互作用。然而，若 beta-blockers 被使用時應謹慎小心，且應提醒病患產生低血糖的可能性。

Warfarin: 在給予健康受試者單一劑量(25 毫克)消旋 warfarin 後，同時給予 glimepiride 錠劑(4 毫克，一天一次)並不會改變 R- 以及 S-warfarin 鏡像異構物的藥物動力學特質，warfarin 的血漿蛋白結合並沒有改變。Glimepiride 確實導致 warfarin 的藥效反應呈現輕微但具統計學意義的降低。在 glimepiride 治療期間，凝血原時間（PT）曲線下的平均面積以及最大凝血原時間值的降低非常小(分別為 3.3%以及 9.9%)且不太可能有臨床重要性。

ACE Inhibitors: 正常受試者一天一次併用 ramipril (ACE inhibitor)5 毫克並不會影響服用 2 毫克 glimepiride 之血清葡萄糖、胰島素、胜肽 C 以及血漿血糖激素（plasma glucagon）的反應，故沒有低血糖症狀被通報。

其他: 雖然沒有執行特定交互作用的試驗，臨床試驗資料並沒有證據顯示非控制的併用aspirin和其他salicylates, H_2-receptor antagonists, ACE inhibitors, calcium-channel blockers, estrogens, fibrates, NSAIDs, HMG CoA reductase inhibitors, sulfonamides或thyroid hormone會有臨床上顯著的不良交互作用。

臨床研究

未曾接受藥物治療之第二型糖尿病患者: 為期28週、隨機分組、雙盲的臨床試驗中，有901位未曾接受藥物治療且其第二型糖尿病不能只靠飲食及運動達到充分控制的患者（空腹血糖的平均基礎值（FPG）為211 mg/dL及HbA1c的平均基礎值9.1%)，開始以AVANDARYL 4毫克/1毫克、rosiglitazone 4毫克或glimepiride 1毫克治療。以4週為間隔調整劑量至達到每日平均血糖值≤110 mg/dL。使用AVANDARYL之患者隨機分至2組不同的每日最大劑量(4毫克/4毫克或8毫克/4毫克之其中一組)。單一療法之每日最大劑量Rosiglitazone為8毫克，glimepiride為4毫克。全部使用一天投予一次的治療方式。以AVANDARYL治療相較於單獨使用rosiglitazone或glimepiride對FPG及HbA1c之效果有改善（見表2）。

表2.針對未曾接受藥物治療之第二型糖尿病患者使用AVANDARYL之28週試驗中所得之血糖參數值

	Glimepiride	**Rosiglitazone**	**AVANDARYL 4毫克/4毫克**	**AVANDARYL 8毫克/4毫克**
平均最後劑量	3.5毫克	7.5毫克	4.0毫克/3.2毫克	6.8毫克/2.9毫克
N	221	227	221	214
FPG (mg/dL) [平均值(標準差)]				
基礎值	211 (70)	212 (66)	207 (58)	214 (61)
相對於基礎值的變化	-42 (66)	-57 (58)	-70 (57)	-80 (57)
與各組間之差異				
– AVANDARYL與glimepiride	—	—	-30*	-37*
– AVANDARYL與rosiglitazone	—	—	-16*	-23*
比基礎值降低	56%	64%	77%	85%

≥30 mg/dL之患者比率				
HbA1c (%) [平均值(標準差)]				
基礎值	9.0 (1.3)	9.1 (1.3)	9.0 (1.3)	9.2 (1.4)
相對於基礎值的變化	-1.7 (1.4)	-1.8 (1.5)	-2.4 (1.4)	-2.5 (1.4)
與各組間之差異				
– AVANDARYL與glimepiride	—	—	-0.6*	-0.7*
– AVANDARYL與rosiglitazone	—	—	-0.7*	-0.8*
比基礎值降低≥0.7%之患者比率	82%	76%	93%	93%
HbA1c目標值<7.0%†之患者比率	49%	46%	75%	72%

* 與單一療法相比較，p<0.0001。
† 與HbA1c基礎值相較之療效反應

以AVANDARYL治療的結果顯示，在FPG與HbA1c的改善比任何一組單一療法有統計上的意義。然而，當未曾接受藥物治療的患者選用單一或雙重療法時，開始治療之前應考慮其利益與風險。尤其在雙重療法下，應考慮低血糖與體重增加發生的風險（見警語、注意事項與不良反應）。
使用rosiglitazone與glimepiride對脂值的影響與已知各個單一療法的資料一致。使用AVANDARYL會增加HDL與LDL(3%至4%)及降低三酸甘油脂(-4%)，這些並不認為有臨床意義。
已使用Sulfonylureas治療之第二型糖尿病患者：在臨床試驗中，針對第二型糖尿病患者單獨使用sulfonylurea而血糖控制不良者，進行評估rosiglitazone併用sulfonylurea的安全性及成效性。沒有針對使用一個sulfonylurea而血糖控制不良者或對rosiglitazone有治療反應且需要額外的血糖控制者，給予固定劑量組合的AVANDARYL進行之臨床試驗。
在10個為期24至26週、隨機分組、雙盲、並以安慰劑/活性藥物進行對照的研究中，共有3457位第二型糖尿病患者參與試驗，與一項針對老年病患進行為期2年、雙盲、並以活性藥物對照的研究，用於評估rosiglitazone併用sulfonylurea的安全性及成效性。給予sulfonylurea非最大或最大劑量且血糖控制不良的患者一天一次rosiglitazone每日劑量2毫克、4毫克、8毫克（3個研究）或一天兩次（7個研究）。
在這些研究中，相較於安慰劑併用sulfonylurea或再增加sulfonylurea的劑量，合併rosiglitazone每日4毫克或8毫克（一天一次或兩次）與sulfonylurea顯著降低FPG與HbA1c。表3整理了8個研究所得的資料，在研究中比較rosiglitazone併用sulfonylurea與安慰劑併用sulfonylurea之效果。

表3. 使用Rosiglitazone加Sulfonylurea的24至26週合併試驗所得之血糖參數值

一天兩次（5個研究）	**Sulfonylurea**	**Rosiglitazone一天兩次2毫克+sulfonylurea**	**Sulfonylurea**	**Rosiglitazone一天兩次4毫克+sulfonylurea**
N	397	497	248	346
FPG (mg/dL)				
基礎值（平均值）	204	198	188	187
相對於基礎值的變化（平均值）	11	-29	8	-43
相對於單獨使用sulfonylurea的差異（校正後的平均值）	-	-42*	-	-53*
比基礎值降低	17%	49%	15%	61%

≥30mg/dL 之患者比率				
HbA1c (%)				
基礎值（平均值）	9.4	9.5	9.3	9.6
相對於基礎值的變化（平均值）	0.2	-1.0	0.0	-1.6
相對於單獨使用sulfonylurea的差異（校正後的平均值）	-	-1.1*	-	-1.4*
比基礎值降低≥0.7%之患者比率	21 %	60 %	23 %	75 %
一天一次（3個研究）	**Sulfonylurea**	**Rosiglitazone一天一次4毫克+ sulfonylurea**	**Sulfonylurea**	**Rosiglitazone一天一次8毫克+ sulfonylurea**
N	172	172	173	176
FPG (mg/dL)				
基礎值（平均值）	198	206	188	192
相對於基礎值的變化（平均值）	17	-25	17	-43
相對於單獨使用sulfonylurea的差異（校正後的平均值）	-	-47*	-	-66*
比基礎值降低≥30mg/dL 之患者比率	17%	48%	19%	55%
HbA1c (%)				
基礎值（平均值）	8.6	8.8	8.9	8.9
相對於基礎值的變化（平均值）	0.4	-0.5	0.1	-1.2
相對於單獨使用sulfonylurea的差異（校正後的平均值）	-	-0.9*	-	-1.4*
比基礎值降低≥0.7%之患者比率	11%	36%	20%	68%

* 與Sulfonylurea相比較，$p<0.0001$。

在為期24至26週的研究之一，包含以最高劑量的glyburide治療而血糖控制不良者轉換成rosiglitazone每日4毫克之單一療法，在這些病患，可能會出現血糖失控的現象，其FPG 與HbA1c會有上升的跡象。在一項2年的雙盲研究中，老年病患（59-89歲）投予一半最高劑量之Sulfonylurea (glipizide 10 毫克每日兩次)，隨機分組後，接受合併rosiglitazone(n = 115，個別需要給予一天一次4毫克至8毫克)或繼續增加glyburide的劑量(n = 110)至最大劑量20毫克一天兩次。使用rosiglitazone合併glipizide組的FPG與HbA1c基礎平均值分別為157 mg/dL與7.72%，而增加glipizide劑量組為159 mg/dL與7.65%。使用rosiglitazone合併glipizide組(2%)發生血糖失控(FPG ≥180 mg/dL)的患者明顯較低於增加glipizide劑量組

(28.7%)。大約有78%的合併治療組患者完成2年的療程，但glipizide單一療法組只有51%的患者完成療程。相較於沒有改變的glipizide組，合併療法對於FPG與HbA1c的效果長達2年，患者達到FPG平均值為132 mg/dL及HbA1c平均值為6.98%。
以rosiglitazone併用sulfonylurea之療法對LDL與HDL的改變相似於rosiglitazone之單一療法。
Rosiglitazone單一療法可能會使總膽固醇、LDL與HDL值增加及降低游離脂肪酸。以rosiglitazone的治療期間三酸甘油脂的改變不一且與安慰組或glyburide對照組相比沒有統計上顯著的差異。

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。

禁忌症
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 *AVANDARYL*。
AVANDARYL禁用於已知對rosiglitazone、glimepiride或AVANDARYL其他任何成分過敏的患者。
AVANDARYL禁用於糖尿病酮酸血症的患者，無論是否有伴隨昏迷。這種情況應以胰島素治療。

警語
Glimepiride:
增加心血管死亡率的特殊警語
相較於單獨飲食控制或飲食控制加胰島素，口服降血糖藥物已被報導與心血管死亡率的增加有關。這項警告是根據大學群體糖尿病研究計劃**(UGDP)**所執行的一項長期前瞻性臨床試驗而來，此項試驗設計評估非胰島素依賴的糖尿病病患使用降血糖藥預防或延遲血管併發症的效果。此研究將**823**位病人隨機分成四組**(Diabetes 1970;19[Suppl. 2]:747-830)**。**UGDP**報告指出持續**5**到**8**年服用**tolbutamide (1.5**克/天)加上飲食控制之病患其心血管死亡率大約是單獨以飲食控制之病患的**2½**倍。沒有觀察到總死亡率有顯著增加，但由於心血管死亡率增加而停用**tolbutamide**，因此限制此項研究顯示總死亡率增加的機會。儘管這些結果的解讀具有爭議，**UGDP**的研究發現為這個警語提供充分的根據。病患應被告知服用含**glimepiride**錠劑之潛在風險與優勢及替代療法。
雖然這個研究只包含一個**sulfonylurea(tolbutamide)**類的藥物，在考量其相似的作用模式及化學結構之後，從安全性觀點認為此警語也可適用到這類的其他口服降血糖藥。
Rosiglitazone:
心臟衰竭及其他心臟方面的作用
Rosiglitazone像其他**thiazolidinediones**一樣，單獨或合併其他糖尿病藥物都會使體液滯留，加重或導致心衰竭。應觀察病人心臟衰竭的表現及症狀。一旦發生這些徵兆或是症狀，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**rosiglitazone**的劑量。合併使用胰島素時，**thiazolidinediones**也會增加其他心血管方面的不良反應。如果在心臟方面有任何的惡化，應停用**Rosiglitazone**。
紐約心臟協會**(NYHA)**分級第Ⅰ和第Ⅱ級之充血性心衰竭**(CHF)**病患使用**Rosiglitazone**會增加心血管事件。在一個長達**52**星期，雙盲，安慰組對照的心臟超音波研究中，有**224**位第二型糖尿病患併有**NYHA**分級第Ⅰ或第Ⅱ級之充血性心衰竭**(**心輸出率≤**45%)**皆有接受糖尿病及心衰竭的治療，由獨立委員會執行，並根據預設的條件**(**已公告**)**評估體液相關的事件**(**包括充血性心衰竭**)**和心血管的住院患者。此外，另有研究者通報其他心血管方面的不良事件。雖然在**52**星期的研究當中，對心輸出率的改變沒有介入治療，但使用**Rosiglitazone**跟安慰劑組比起來，有更多的心血管不良事件發生**(**見表**4)**。

表4. 充血性心衰竭病患(NYHA分級第Ⅰ或第Ⅱ級)使用Rosiglitazone或安慰劑的緊急心血管不良事件(在糖尿病及心衰竭的治療下)

	安慰劑	**Rosiglitazone**
事件	**N = 114** **n (%)**	**N = 110** **n (%)**
已宣布的		
心血管的死亡事件	4 (4)	5 (5)
心衰竭惡化 -有住院過夜 -住院沒有過夜	4 (4) 4 (4) 0 (0)	7 (6) 5 (5) 2 (2)
新產生或惡化的水腫	10 (9)	28 (25)

新產生或惡化的呼吸困難	19 (17)	29 (26)
增加心衰竭用藥	20 (18)	36 (33)
心血管方面住院*	15 (13)	21 (19)
研究者通報，未宣布的		
缺血性不良反應 -心肌衰竭 -心絞痛	5 (4) 2 (2) 3 (3)	10 (9) 5 (5) 6 (5)

*包括因任何心血管事件的住院者

不建議 *AVANDARYL* 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 *AVANDARYL*。

不建議 *AVANDARYL* 使用於缺血性心臟病之病人。

在三個針對第二型糖尿病患者的**26**週試驗中，**216**人接受**4**毫克**Rosiglitazone**且併用胰島素，**322**人接受**8**毫克**Rosiglitazone**併用胰島素，另外**338**人只接受胰島素。這些試驗涵蓋有較長糖尿病史且有高盛行率併有其他疾病的患者，包括周邊神經病變、視神經病變、缺血性心臟病、血管疾病與充血性心衰竭。在這些臨床研究中，使用**Rosiglitazone**併用胰島素相較於使用胰島素及安慰劑的病人，其水腫、心衰竭與其他心血管不良事件的發生率增加。發生心血管不良事件的病人平均年齡較大，且有較長的糖尿病病史。當給予**Rosiglitazone**每日劑量**4**毫克與**8**毫克時，都有這些心血管事件的發生。然而，在這個族群裡無法找出可以辨別病人在合併療法時導致心衰竭和其他心血管事件的特定危險因子。在固定劑量研究的雙盲部分，**10**個接受合併療法發生心衰竭的病人中，有**3**個並沒有先前已知的充血性心衰竭跡象或已存在的心臟狀況。
在一項針對有慢性腎衰竭的第**2**型糖尿病患者的雙盲研究中(其中**112**人給予**4**毫克或**8**毫克**Rosiglitazone**且併用胰島素，**108**人給予胰島素當對照組)，使用**Rosiglitazone**併用胰島素的患者與使用胰島素的對照組相較，在心血管不良事件並無差異。
併用**Rosiglitazone**與胰島素的患者應監測心血管不良事件，使用併用療法**4**到**5**個月後，糖化血紅素（**HbA1c**）或胰島素劑量的降低沒有明顯反應之患者或產生任何重大不良事件的患者應停止這個合併療法 **(**見“不良反應”**)** 。
目前沒有針對**AVANDARYL**合併胰島素之安全性或有效性的研究，因此不建議**AVANDARYL**合併胰島素使用。

注意事項
一般：由於作用機制，**rosiglitazone**與**glimepiride**只有在胰島素存在的情況下才會產生作用。因此，**AVANDARYL**不應用於第一型糖尿病患或治療糖尿病酮酸血症。
低血糖：**AVANDARYL**是一顆合併錠劑，含有**rosiglitazone**與**glimepiride**，**glimepiride**是一種**sulfonylurea**類的藥物。所有**sulfonylurea**的藥物都可能產生嚴重的低血糖。適當的病患選擇、劑量、病患教育可以避免低血糖的發生。年長病患對降血糖的藥物特別容易產生低血糖的反應。過勞或營養不良以及腎上腺、腦下垂體、腎臟、或肝功能不全的患者對降血糖的藥物特別容易產生低血糖的反應。建議這些病患以**1**毫克的**glimepiride**作為起始劑量，等同於**AVANDARYL 4**毫克**/1**毫克中**glimepiride**的含量，再適當調整劑量**(**見“臨床藥理學”中特殊族群的腎功能缺損**)**。年長及服用**β**阻斷劑或其他交感神經抑制劑的患者不容易發現低血糖的現象。當卡洛里攝取不足、過度或長時間運動、併服酒精或使用超過一種降血糖藥物之患者更容易發生低血糖。
服用**rosiglitazone**的患者併用**sulfonylurea**可能有發生低血糖的風險，可能需要降低**sulfonylurea**的劑量**(**見“用法與用量”中的特殊族群**)**。
血糖控制失敗：使用任何降血糖療程穩定血糖時，患者若暴露在有壓力的情況下，如發燒、外傷、感染或手術，可能會發生暫時性的血糖控制失敗。這個時候，可能需要中止 **AVANDARYL** 並暫時給予胰島素。急性期過後，可再度服用 **AVANDARYL**。
水腫：水腫的病人使用 **AVANDARYL** 需特別注意。一項臨床研究中，健康受試者每天服用 **8** 毫克 **rosiglitazone** 連續 **8** 週，相較於安慰組，其血漿容積有統計上顯著的增加。

Thiazolidinediones(包含rosiglitazone)可能會引起體液滯留，惡化或導致充血性心衰竭，**AVANDARYL** 應謹慎使用於具有發生心臟衰竭風險的患者。應監測病患是否有心臟衰竭的徵候及症狀 **(**見“警語”中的**Rosiglitazone**及“注意事項”**)**。

針對第 **2** 型糖尿病患者的對照臨床試驗中，服用 **rosiglitazone** 的患者出現輕微至中度的水腫，且可能與劑量相關。如果一開始就使用胰島素與 **rosiglitazone** 的合併療法，有水腫的患者很可能引起跟水腫相關的不良反應(見“不良反應”**)**。不建議 **AVANDARYL** 併用胰島素(見“警語”中 **Rosiglitazone)**。

黃斑水腫：在一些使用**rosiglitazone**或其他**thiazolidinedione**的糖尿病患者的上市後使用經驗中，有出現黃斑水腫的報告。有些患者出現視力模糊或視覺敏銳度下降，但有些早已被診斷要定期作視力檢查。被診斷出黃斑水腫時，大部分患者，有週邊水腫的現象。停用**thiazolidinedione**之後，部分患者的黃斑水腫有改善。根據美國糖尿病標準照護協會，糖尿病患者應定期由眼科醫師作視力檢查。除此之外，不管患者服用的藥物或其他身體檢查，糖尿病患者出現任何視力的症狀應立即諮詢眼科醫師 **(**見“不良反應”中的**Rosiglitazone)**。

骨折：在一個四到六年的血糖控制的對照試驗**(ADOPT)**中，給予新近診斷第二型糖尿病的患者單一療法，發現使用 **rosiglitazone** 的女性骨折發生率提高。在四到六年的期間，使用 **rosiglitazone** 的女性發生骨折的機率為 **9.3%(60/645)**、使用 **glyburide** 的機率為 **3.5%(21/605)**，而使用 **metformin** 的機率則為 **5.1%(30/590)**。這個機率提高的現象在治療後一年被發現且於試驗期間持續存在。大部分使用 **rosiglitazone** 的女性骨折部位在上臂、手和腳。這些骨折的部位與停經後骨質疏鬆相關的骨折部位(像是髖部與脊椎)不同。以 **rosiglitazone** 治療的男性並沒有發現骨折機率增加的現象。因此在照護使用 **rosiglitazone** 的患者，尤其是女性時，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。

體重增加：服用**AVANDARYL**或單獨使用**rosiglitazone**或**rosiglitazone**併用其他降血糖藥物導致的體重增加與劑量有關 **(**見表**5)**。體重增加的機制不明，可能與體液增加和脂肪累積有關。

表 **5.** 臨床試驗期間始末的體重改變(公斤)
[中位數**(25th, 75th**百分位數**)]**

單一療法				
時間	對照組		**Rosiglitazone 4** 毫克	**Rosiglitazone 8** 毫克
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
合併療法				
			Rosiglitazone 合併對照療法	
時間	對照組		**Rosiglitazone 4** 毫克	**Rosiglitazone 8** 毫克
24-26週	Sulfonylurea	0 (-1.0, 1.3) n = 1,155	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
AVANDARYL在未曾接受藥物治療之患者（**Drug Naïve Patients**）				
時間	對照組		**AVANDARYL** **4**毫克**/4**毫克	**AVANDARYL** **8**毫克**/4**毫克
28 週	Glimepiride	1.1 (-1.1, 3.2) n = 222	2.2 (0, 4.5) n = 221	2.9 (0, 5.8) n = 217
	Rosiglitazone	0.9 (-1.4, 3.2) n = 228		

單獨使用 **rosiglitazone** 或合併其他降血糖藥物的上市後經驗，曾有比在臨床試驗中常觀察到的體重增加不尋常快速增加的少數案例，若出現前述的情形，應評估是否為體液蓄積與容積相關事件，像過度水腫和充血性心衰竭 **(**見“警語”**)**。

血液系統：綜觀所有對照臨床研究，單獨使用**rosiglitazone**或合併其他降血糖藥物都有血紅素及血容比降低(在個別研究中平均值分別下降**≤1.0 gram/dL**與 **≤3.3%)**的現象，這種改變主要在開始服用

rosiglitazone的前**3**個月或開始增加**rosiglitazone**的劑量之後。使用**rosiglitazone**的病人之白血球數量也會稍微降低，這項改變可能與治療期間血漿容積的增加且可能與劑量相關。
排卵：使用**rosiglitazone**治療，就像其他**thiazolidinediones**一樣，可能會導致一些停經前無排卵的婦女排卵，所以這些服用**rosiglitazone**的患者懷孕的可能性增加(見“注意事項”中的懷孕分級**C**)，因此建議採取避孕措施。在臨床試驗中沒有特別針對這項可能的作用研究，所以發生率未知。
雖然在臨床前研究中已知賀爾蒙失調(見“注意事項”中的致癌性、致突變性、生殖力受損)，但不知這項發現之臨床重要性。如果發生未預期的月經失調，應再評估繼續使用**AVANDARYL**的效益。
肝臟作用：另一個**thiazolidinediones**類的藥物**(troglitazone)**與特異的肝毒性有關，在臨床使用期間，肝衰竭、肝移植與死亡的案例報告相當罕見。在核准前的對照臨床試驗中，針對第二型糖尿病患者使用**troglitazone**相較於安慰劑，較常引起肝臟酵素有臨床上顯著的上升**(ALT >3**倍的正常值上限**)**。可逆性黃疸的報告案例非常罕見。
在核准前的臨床研究含 **4598** 位服用 **rosiglitazone** 的患者，涵蓋之患者年數**(patient years)**暴露量將近 **3600**，結果無藥物引起肝毒性或 **ALT** 值升高的跡象。在核准前的對照試驗中，以 **rosiglitazone** 治療的病患中有 **0.2**％的病患其 **ALT** 值升高，**ALT** 值大於 **3** 倍的正常值上限，相較於安慰組有 **0.2**％，而有活性對照藥物組則有 **0.5**％。因服用 **rosiglitazone** 使 **ALT** 上升為可逆性的，但與 **rosiglitazone** 的因果關係則不明。
rosiglitazone上市後使用經驗中，已有收到肝炎、肝臟酵素上升**3**倍正常值上限或更多倍的報告。雖然因果關係尚未建立，肝臟衰竭無論是否導致死亡都極為罕見。**Rosiglitazone**結構上與**troglitazone**相似，**troglitazone**是美國已不再上市的**thiazolidinediones**類藥物，在臨床使用期間會造成特異肝毒性及相當罕見的肝衰竭、肝移植與死亡案例。由於附加的大型長期對照臨床試驗結果與上市後安全性資料仍然欠缺，建議接受**AVANDARYL**治療的患者應定期監測肝臟酵素。
使用**sulfonylureas**，包含**glimepiride**，在罕見的案例中可能引起肝臟酵素值上升。個別案例有肝臟功能不全**(**像是膽汁鬱積與黃疸**)**及可能導致肝衰竭的肝炎發生的報告。
所有的病人在開始以**AVANDARYL**治療之前應先檢測肝臟酵素，之後定期由健康照護專業人員作臨床診斷。**AVANDARYL**不應用在肝臟酵素已經上升**(ALT >2.5**倍的正常值上限**)**的病人。患者肝臟酵素輕微上升**(ALT ≤2.5**倍的正常值上限**)**或在**AVANDARYL**治療期間，應評估造成肝臟酵素上升的原因，開始或繼續以**AVANDARYL**治療肝臟酵素輕微上升的患者，應小心並嚴密觀察後續變化，包括更頻繁地監測肝臟酵素，確定肝臟酵素上升的現象是否消除或惡化。以**AVANDARYL**治療期間，當**ALT**值上升**>3**倍的正常值上限時，需儘快再次檢測一次。如果**ALT**值仍然大於**3**倍的正常值上限，應終止**AVANDARYL**的治療。
如果患者出現肝功能不良的症狀，可能包括不正常的噁心、嘔吐、腹部疼痛、疲勞、缺乏食慾、或黑茶色的尿，此時應檢測肝臟酵素。需根據實驗室評估值作出臨床診斷，決定是否繼續用 **AVANDARYL** 治療。若出現黃疸，應停止藥物治療。
沒有臨床試驗資料可以評估肝功能異常、肝功能不良、或黃疸的患者使用 **AVANDARYL** 之安全性。因此服用 **troglitazone** 出現黃疸者，不應使用 **AVANDARYL**。
實驗室檢驗：應定期量測空腹血糖值與糖化血紅素（**HbA1c**）來監控治療成效。
建議所有開始服用**AVANDARYL**的病人應先檢測肝臟酵素，之後並作定期檢查 **(**見“注意事項”中的肝臟作用**)**。
病患須知：患者需被告知服用 **AVANDARYL** 的風險及優勢與可替代的療法，也應知道遵循飲食指示、減重及規律運動計畫的重要性，因為這些方法可以幫助改善對胰島素的感受性。應強調規律檢測血糖值與糖化血紅素（**HbA1c**）的重要性。告知患者 **AVANDARYL** 中的 **sulfonylureas** 須在服用數天後才會開始發揮作用，然而血糖改善的最大成效需要 **2-3** 個月才看的到。
應該向患者及其家人說明低血糖的危險，會出現的症狀、處理方法及造成低血糖發生的情況。
告知患者在開始治療之前須抽血檢測肝功能，之後並定期由健康照護專業人員進行臨床診斷。患者若有不正常的症狀，如噁心、嘔吐、腹部疼痛、疲勞、缺乏食慾、或黑茶色的尿應立即向他們的專科醫師報告。使用 **AVANDARYL** 時，患者若出現不尋常快速增加體重、水腫、呼吸短促或其他心衰竭的症狀，應立即向他們的專科醫師報告。
AVANDARYL 應在一天的第一餐隨餐服用。
使用**rosiglitazone**治療，就像其他**thiazolidinediones**一樣，可能會導致一些停經前無排卵的婦女排卵，所以這些服用**rosiglitazone**的患者懷孕的可能性增加(見“注意事項”中的懷孕分級**C**)，因此建議採取適當的避孕措施。這項可能的作用沒有在臨床試驗中被特別研究，所以發生的頻率未知。
藥品交互作用：
Rosiglitazone:由細胞色素**P450**的酵素代謝的藥物：**CYP2C8**的抑制劑（如**gemfibrozil**）可能會增加**rosiglitazone**的曲線下面積**(AUC)**而**CYP2C8**的誘導劑（如**rifampin**）可能會減少**rosiglitazone**的曲線下

面積(AUC)。因此，當CYP2C8的抑制劑或誘導劑於rosiglitazone治療糖尿病的過程中加入或停用時，可能須根據臨床反應改變糖尿病的治療(見“臨床藥理學”中Rosiglitazone的藥物交互作用)。
Glimepiride:某些藥物會產生高血糖及可能導致失控，這些藥物包括thiazides與其他利尿劑、皮質類固醇、phenothiazines、甲狀腺素製劑、雌激素(estrogens)、口服避孕藥、phenytoin、菸鹼酸(nicotinic acid)、擬交感神經作用劑及isoniazid。接受glimepiride治療的病患服用上述藥物時，應嚴密觀察病患的血糖控制情形。使用glimepiride的病患停用這些藥物時，應嚴密觀察病患是否出現低血糖的現象。
口服miconazole與降血糖藥物之間潛在的交互作用曾有導致嚴重低血糖的報告，而此交互作用是否也會發生在靜脈、外用或陰道劑型的miconazole則不得而知。其他由細胞色素P450 2C9酵素代謝的藥物包括phenytoin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, mefenamic acid與glimepiride也會有潛在的交互作用(見“臨床藥理學”中Glimepiride的藥物交互作用)。

致癌性、致突變性、生殖力受損：並未針對AVANDARYL進行動物研究。以下資料是根據單獨使用rosiglitazone或glimepiride研究所得的發現。
*Rosiglitazone:*致癌性：為期2年的致癌性研究中，對Charles River CD-1小鼠透過飲食投予0.4、1.5及6毫克/公斤/天的劑量(最高劑量約相當於人類每日最高建議劑量之AUC的12倍)。對Sprague-Dawley大鼠連續2年口服灌食0.05、0.3及2毫克/公斤/天的劑量(公鼠及母鼠最高劑量分別約相當於人類每日最高建議劑量之AUC的10至20倍)。
Rosiglitazone對小鼠沒有致癌性，在投予≥1.5毫克/公斤/天劑量(最高劑量約為人類每日最高建議劑量之AUC的2倍)的小鼠中，脂肪增生的發生率有升高的現象。在大鼠的試驗中，給≥0.3毫克/公斤/天(約為人類每日最高建議劑量之AUC的2倍)的劑量，發現良性脂肪組織腫瘤(脂肪瘤)的發生率有顯著升高的情形。認為這兩種動物中的這些增生改變現象是因為脂肪組織持續受到的藥物過度刺激所引起。
致突變性：在體外細菌基因突變分析、體外人類淋巴球染色體異常試驗、體內小鼠細胞微核(micronucleus)試驗及體內/體外大鼠的未排定DNA合成(UDS)分析的結果均顯示rosiglitazone不具致突變性或致細胞分裂性。體外小鼠淋巴瘤分析的結果顯示，在代謝活性的存在情況下，突變發生率小幅上升(約2倍)。
生殖力受損：對雄性大鼠投予劑量高達40毫克/公斤/天的劑量(約為人類每日最高建議劑量之AUC的116倍)，結果並不影響其交配與生殖的能力。Rosiglitazone會改變雌性大鼠的動情週期(2毫克/公斤/天)，並會降低黃體素與雌素二醇（estradiol）的血漿濃度(劑量分別約為人類每日最高建議劑量之AUC的20至200倍)而使生殖能力下降(40毫克/公斤/天)，而在0.2毫克/公斤/天(約為人類每日最高建議劑量之AUC的3倍)的劑量下則未發生這類作用。當大鼠幼鼠從27天大時開始給藥直到性成熟階段 (高達40毫克/公斤/天)，雄性生殖力的表現及雌性動情週期、交配的表現或懷孕發生率皆無影響(約為人類每日最高建議劑量之AUC的68倍)。在猴子的研究中，rosiglitazone(0.6及4.6毫克/公斤/天，分別約為人類每日最高建議劑量之AUC的3至15倍)會使濾泡期之血中雌素二醇的上升程度減低，因而導致黃體刺激素激增的程度降低、黃體期的黃體素濃度降低以及閉經。這些影響的機制似乎是直接抑制卵巢類固醇生成作用的結果。
*Glimepiride:*致癌性：在研究中大鼠的配合飼料(complete feed)中給予高達5000百萬分率(ppm)的劑量30個月後，顯示glimepiride無致癌性(根據表面積，約為人類最高建議劑量之340倍)。24個月的期間給予小鼠glimepiride，顯示glimepiride增加良性胰臟腺瘤的形成且與劑量具有相關性，且被認為是慢性胰臟刺激的結果。在這個研究中，不影響小鼠形成腺瘤的劑量為配合飼料中320百萬分率(ppm)的劑量，或46至54毫克/公斤/天。根據表面積，這個劑量約為人類最高建議劑量之35倍。
致突變性：Glimepiride 在一系列的體外體內的致突變性研究(安姆氏試驗(Ames test)、體細胞突變、染色體異常、未排定的 DNA 合成、小鼠細胞微核試驗)中，無致突變性的表現。
生殖力受損：暴露在高達2500毫克/公斤(根據表面積，大於人類最高建議劑量之1700倍)的劑量，glimepiride對雄性小鼠生殖力沒有影響。Glimepiride對於雄性與雌性大鼠投予高達4000毫克/公斤（根據表面積，約為人類最高建議劑量之4000倍）的生殖力無影響。
動物毒性學：
Rosiglitazone:以rosiglitazone治療的小鼠（3毫克/公斤/天）、大鼠（5毫克/公斤/天）及狗（2毫克/公斤/天）(劑量分別約為人類每日最高建議劑量之AUC的5倍、22倍及2倍)，其心臟重量有增加的現象，對大鼠幼鼠也有同樣的影響。形態度量法的測定結果顯示，其心室組織有肥大的現象，這可能導因於血漿容積擴大而使心臟作功增加的結果。
Glimepiride:給予小獵犬glimepiride 320毫克/公斤/天（根據表面積，約為人類最高建議劑量之1000倍）長達12個月，結果顯示其血糖值下降與胰臟的β細胞向下調節的現象。無觀察到任何器官形成腫瘤的跡象。一隻雌性與雄性的狗發現兩側囊下白內障。Non-GLP研究指出glimepiride不可能加重白內障的形成。評估glimepiride在嚴重糖尿病與白內障的大白鼠的模式中，沒有共致白內障性

（**co-cataractogenic**）的可能，而**glimepiride**對於在器官培養中的牛眼水晶體沒有不良影響(見“不良反應”中的人類眼科學資料)。
懷孕：懷孕分級**C**。目前資料強烈顯示懷孕期間有不正常的血糖值會有較高的先天性異常發生率，也會增加新生兒的罹病率及死亡率。大部分的專家建議在懷孕期間應使用胰島素盡可能將血糖控制在正常的範圍，且懷孕期間不應使用**AVANDARYL**。
沒有針對孕婦使用**AVANDARYL**或其個別組成份之適當且對照良好的研究，也沒有針對**AVANDARYL**作動物研究。以下資料是根據個別使用**rosiglitazone**或**glimepiride**研究中的發現。
Rosiglitazone: rosiglitazone會通過人類胎盤且在胚胎組織可被偵測到。這些發現的臨床重要性未知。在大鼠的懷孕初期投予**rosiglitazone**，對著床或胚胎並無任何影響，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**毫克/公斤及**100**毫克/公斤的劑量(劑量分別約為人類每日最高建議劑量之**AUC**的**20**倍及**75**倍)，結果未發現有致畸性。
rosiglitazone會使大鼠發生胎盤病變（**3**毫克/公斤/天）。在懷孕到授乳期間對大鼠投予**rosiglitazone**，結果會使仔鼠的數量減少、降低其初生時的存活能力及減弱其出生後的發育能力，而且發育遲緩的現象在青春期後會恢復正常。至於對胎盤、胚胎/胎兒及子代的影響方面，對大鼠的無影響劑量為**0.2**毫克/公斤/天，而兔子的無影響劑量為**15**毫克/公斤/天，這些無影響劑量約為人類每日最高建議劑量之**AUC**的**4**倍。當大鼠幼鼠從**27**天大到性成熟階段投予**rosiglitazone 40**毫克/公斤/天(約為人類每日最高建議劑量之**AUC**的**68**倍)，結果會降低子宮著床的數量及子代的存活數，無影響劑量為**2**毫克/公斤/天（約為人類每日最高建議劑量之**AUC**的**4**倍)。對於出生前後的存活率及發育能力無影響。
Glimepiride: 大鼠口服高達**4000**毫克/公斤（根據表面積，約為人類最高建議劑量之**4000**倍）或兔子口服高達**32**毫克/公斤（根據表面積，約為人類最高建議劑量之**60**倍）的**glimepiride**不會產生致畸胎作用。對大鼠及兔子分別投予**glimepiride**，根據表面積，低於人類劑量之**50**倍與**0.1**倍，結果顯示有子宮內死胎的現象。與其他**sulfonylureas**一樣，只有在引起母親低血糖的劑量下才會產生胎兒毒性，一般認為與**glimepiride**的藥理作用（低血糖）有直接的相關。
在一些大鼠研究中，母鼠的子代在懷孕及授乳期間暴露在高劑量的**glimepiride**，結果發現在出生後時期有骨骼畸形的現象，包括肱骨變短、變厚及彎曲。並在母鼠的血漿、乳汁及幼鼠的血漿中都測得到顯著濃度的**glimepiride**。這些骨骼畸形的現象可能導因於吸取含有**glimepiride**的母乳。若母親在分娩期間投予**sulfonylureas**類的藥物，則出現新生兒嚴重的低血糖延長（**4**至**10**天），如果投予半衰期長的藥物，會更常發生這種現象。
分娩及生產：**AVANDARYL** 及其組成分對分娩及生產的影響是未知的。
授乳母親：沒有執行針對**AVANDARYL**的研究。尚未確知**rosiglitazone**或 **glimepiride**是否會分泌至人類乳汁中。因為許多藥物都會分泌至人類乳汁中，所以授乳的母親不應使用**AVANDARYL**。如果停用**AVANDARYL**，且無法單用飲食適當控制血糖的話，應考慮使用胰島素療法 (見“注意事項”中的懷孕分級**C**) 。
Rosiglitazone:在授乳母鼠的乳汁中曾驗出與藥物相關的物質。
Glimepiride:大鼠生殖研究中，母鼠的血漿、乳汁及幼鼠的血漿中都測得到顯著濃度的**glimepiride**。雖然不知道**glimepiride**是否會分泌至人類乳汁中，但其他的**sulfonylureas**藥物會分泌至人類乳汁。
兒童使用：尚未建立兒童患者使用**AVANDARYL**的安全性及成效性的資料。**AVANDARYL**及其成分**rosiglitazone**與**glimepiride**不應使用於兒童患者。
老人使用：
Rosiglitazone:族群藥物動力學的分析結果顯示年紀不會對**rosiglitazone**的藥物動力學有顯著的影響(見“臨床藥理學”中特殊族群的老年人)。因此，老年人使用不需調整劑量。在對照臨床試驗中，老年人（≥**65**歲）與年輕人（<**65**歲）之間的安全性及成效性沒有差異。
Glimepiride:美國針對**glimepiride**的臨床研究中，參與的**1986**位病人中有**608**位年紀高於**65**歲。年長的受試者與年輕的受試者之間的安全性或成效性沒有整體上的差異，但不能排除部分年長者有較好的感受性。
比較小於**65**歲**(n = 49)**與大於**65**歲**(n = 42)**的第二型糖尿病患者使用**glimepiride**之藥物動力學研究中，使用的每日劑量為**6**毫克，在這兩組中**glimepiride**的藥物動力學沒有顯著的差異(見“臨床藥理學”中特殊族群的老年人)。
藥物已知經由腎臟排泄，因此腎功能缺損的病人會有較大的毒性反應風險。因為年長患者比較可能有腎功能下降的情形，在劑量的選擇應注意，且要監測腎功能。
老年患者特別容易因降血糖藥物而產生低血糖。年長、過勞或營養不良的患者，或有腎功能、肝功能、腎上腺功能不全者，其初始劑量、劑量調整及維持劑量應保守，且須根據治療前後血糖值以避免發生低血糖。年長及服用 **β** 阻斷劑或其他交感神經抑制劑的患者不容易發現低血糖的現象(見“臨床藥理學”中特殊族群的腎功能缺損；“注意事項”中的一般注意事項；“用法與用量”中的特殊族群)。

不良反應

表6是28週雙盲的AVANDARYL試驗中，未曾接受藥物治療的第二型糖尿病患者在任何治療族群裡，發生頻率大於5%之不良反應。這個試驗中患者的起始劑量為AVANDARYL 4毫克/1毫克，rosiglitazone 4毫克或glimepiride 1毫克。4週調整一次劑量至每日最大劑量，AVANDARYL為4毫克/4毫克或8毫克/4毫克，rosiglitazone的單一療法為8毫克或glimepiride的單一療法為4毫克。

表6. 一個28週雙盲的AVANDARYL臨床試驗中，由未曾接受藥物治療的病患（Drug-Naïve Patients）通報之不良事件（在各組治療中之發生率≥5%）

不良反應事件	Glimepiride 單一療法	Rosiglitazone 單一療法	AVANDARYL 4 毫克/4 毫克	AVANDARYL 8 毫克/4 毫克
	N = 222	N = 230	N = 224	N = 218
	%	%	%	%
頭痛	2.3	6.1	3.1	6.0
鼻咽炎	3.6	5.2	4.0	4.6
高血壓	3.6	5.2	3.1	2.3
低血糖*	4.1	0.4	3.6	5.5

* 根據症狀與指尖血糖值<50 mg/dL

通報的低血糖案例通常為輕度至中度，而退出研究後，無低血糖事件發生。以 AVANDARYL 治療的患者有 3 位（0.7%）發生低血糖而需要以輸注方式治療（如，靜脈注射葡萄糖、升糖素針劑）。

以 AVANDARYL 治療的患者有 3.2%通報發生水腫，單獨使用 rosiglitazone 為單一療法者有 3.0%，單獨使用 glimepiride 者有 2.3%。

以 AVANDARYL 治療的患者有 1 位（0.2%）通報發生充血性心衰竭，而使用 rosiglitazone 之單一療法的有 1 位（0.4%）。

有一項以rosiglitazone合併一個sulfonylurea的研究支持使用AVANDARYL。這些試驗所得的不良事件資料以及rosiglitazone與glimepiride作為單一療法所通報的不良事件如下。

Rosiglitazone: Rosiglitazone單一療法最常見的不良反應(≧5%)為上呼吸道感染、外傷與頭痛。整體來說，將rosiglitazone加入sulfonylurea療法所發生之不良反應種類與rosiglitazone單一療法類似。在併用sulfonylurea的對照合併療法研究中，有輕度至中度低血糖症狀發生的報告，低血糖症狀似乎與劑量有相關性。很少有病患因低血糖而退出試驗(<1%)，且很少發生重度低血糖(<1%)。

以rosiglitazone治療的患者，服用較高劑量的患者發生貧血、水腫的頻率較高，且一般都是輕至中度，通常無需中斷rosiglitazone的治療。

以rosiglitazone治療的患者有4.8%發生水腫，相較於安慰劑組只有1.3%，而以sulfonylurea為單一療法者有1.0%。將rosiglitazone 8毫克加入一個sulfonylurea (12.4%)的療法相較於其他合併組有較高的水腫發生率，胰島素除外。以rosiglitazone治療的患者有1.9%發生貧血的現象，相較之下，安慰劑組有0.7%，sulfonylurea組有0.6%，而rosiglitazone合併sulfonylurea則有2.3%。整體來說，將rosiglitazone加入sulfonylurea療法所發生之不良反應種類與rosiglitazone單一療法類似。

在26週雙盲固定劑量的研究中，以rosiglitazone加上胰島素的合併試驗較常發生水腫（胰島素有5.4%；rosiglitazone合併胰島素有14.7%）。單獨使用胰島素使得充血性心衰竭發生或惡化的機率為1%，4毫克rosiglitazone加上胰島素有2%，而8毫克rosiglitazone加上胰島素則為3%。

接受thiazolidinedione療法之病患的上市後使用經驗中，有嚴重不良事件（像是充血性心衰竭、無論是否致死之肺水腫及肋膜積液）的發生(見“用藥警語”中的Rosiglitazone) ，該嚴重不良事件可能與容積擴張相關。

Rosiglitazone的上市後使用經驗中，疹子、搔癢、蕁麻疹、血管水腫與過敏反應的報告是罕見的。

也有接獲糖尿病黃斑水腫發生或惡化使得視力下降(見“注意事項”中的黃斑水腫)的上市後報告。

Glimepiride:低血糖：在為期一年的兩項大型且控制良好之研究中，以血糖值<60 mg/dL為標準，使用glimepiride的低血糖發生率為0.9%至1.7%。在美國的一項以glimepiride治療(n = 746)的安慰劑對照試驗中，認為可能與試驗藥有關，而非低血糖，且發生率大於1%的不良反應包括頭昏眼花(1.7%)、無力感(1.6%)、頭痛(1.5%)與噁心(1.1%)。

胃腸道的反應：在安慰劑對照的試驗中，已有嘔吐、胃腸道疼痛及腹瀉的報告，但其發生率小於1%。

肝臟酵素值升高的案例不多。在個別案例中，使用包括glimepiride在內的sulfonylureas之患者，有肝臟功能不全(像是膽汁鬱積與黃疸)及可能導致肝衰竭的肝炎發生的報告。

皮膚的反應：皮膚過敏反應，包括搔癢、紅斑、蕁麻疹、麻疹樣、斑性丘狀發疹，在治療的病患中發生率小於 **1%**。儘管還在使用 **glimepiride**，這些反應是短暫的且可能會消失。如果那些過敏症反應持續或惡化，應該中斷用藥。使用包括 **glimepiride** 在內的 **sulfonylureas** 之患者，有遲發性皮膚紫質症、過敏症反應及過敏性血管炎發生的報告。
血液系統的反應：使用包括**glimepiride**在內的**sulfonylureas**之患者，有白血球減少症、顆粒性白血球過少症、血小板減少症、溶血性貧血、再生性不良貧血、全部血球減少症發生的報告。
新陳代謝的反應：使用包括**glimepiride**在內的**sulfonylureas**之患者，有肝性紫質沈著症**(hepatic porphyria)**、類二硫龍（**Disulfiram-like**）反應發生的報告。使用**glimepiride**與所有其他的**sulfonylureas**者，有發現低血鈉的案例，低血鈉最常發生在服用其他藥物的患者或有已知導致低血鈉或者是抗利尿激素的釋放增加的醫療狀況。某些服用包括**glimepiride**在內的某些其他**sulfonylureas**之患者，有抗利尿激素不適當分泌症候群**(SIADH)**的發生，這代表某些**sulfonylureas**可能會加強抗利尿激素的週邊作用以及/或增加抗利尿激素的釋放。
其他反應：使用 **glimepiride** 可能會造成眼睛調節的改變以及/或視力模糊。這被認為是由於血糖的改變且較易發生在治療的初期。這種情況也曾出現在未治療的糖尿病患者，且於治療後可能實際有減輕的現象。使用 **glimepiride** 的安慰劑對照試驗中，視力模糊的發生率在安慰組為 **0.7%**，**glimepiride** 組為 **0.4%**。
人類眼科學資料：在長期**glimepiride**的研究中，有超過**500**位受試者依照**Taylor**、 **West**、**Laties**等人的方法完成眼科檢查。數個受試者，其視力、眼球內張力、或檢查任五個水晶體相關的變數，臨床上重要的變化在**glimepiride**組與**glyburide**組沒有顯著的差異。在長期的研究中，使用**Chylack**等人的方法完成眼科檢查，針對白內障的的進展，用客觀的**LOCS II**定等級與主觀的影像分析系統、視力、眼內壓與一般眼科檢查發現在**glimepiride**組與**glipizide**組間沒有顯著或臨床上有意義的差異(見“注意事項”中動物毒性學的**Glimepiride)**。
兒童使用：兒童患者使用**AVANDARYL**的安全性及成效性尚未建立。**AVANDARYL**及其個別成分**rosiglitazone**與**glimepiride**不應使用於兒童患者。

過量

Rosiglitazone:有關人類使用過量的資料極為有限。在臨床研究中，曾讓志願者一次口服劑量高達**20**毫克的**rosiglitazone**，結果仍有極佳的耐受性。萬一發生用藥過量的時候，應視患者的臨床狀況施以適當的支持療法。
Glimepiride:使用過量**sulfonylureas** ，包括**glimepiride**，會引起低血糖。輕度低血糖症狀沒有伴隨意識喪失或神經學症狀，應積極以口服葡萄糖治療與調整藥物劑量或飲食模式。應持續嚴密觀察病人直到專科醫師確定患者已脫離危險。很少發生嚴重的低血糖伴隨昏迷、癲癇發作或其他神經學失常，但若發生需進行醫療緊急處置並立即住院治療。如果診斷或疑似低血糖昏迷，病患應快速給予靜脈注射高濃度（**50%**）的葡萄糖溶液，接下來持續靜脈輸注**10%**的葡萄糖溶液來維持血糖值高於**100 mg/dL**。因低血糖在恢復之後可能再發生，因此要嚴密觀察患者最少**24**至**48**小時。

用法用量

AVANDARYL以口服錠劑方式給藥，錠劑中含有rosiglitazone maleate及以下不同含量的glimepiride (以rosiglitazone maleate/glimepiride的形式表現)：4 毫克/1 毫克, 4 毫克/2 毫克, 及4 毫克/4 毫克。
AVANDARYL 應每日一次在一天的第一餐隨餐服用。如果忘記服藥，下次服藥不可加重劑量。
AVANDARYL 治療須視個別狀況而定。應考量開始單一療法或併有 AVANDARYL 的雙重療法的風險效益。

起始劑量:
AVANDARYL 為初期療法時：一般的起始劑量為 4 毫克/1 毫克，每日一次，隨一天的第一餐服用。
AVANDARYL 為二線療法時：一般的起始劑量為 4 毫克/1 毫克或 4 毫克/2 毫克，每日一次，隨一天的第一餐服用。

- 建議起始劑量為 4 毫克/1 毫克，每日一次，隨一天的第一餐服用。對於已經以一種 sulfonylurea 或一種 thiazolidinedione 治療的病患，可以考慮起始劑量為 4 毫克/2 毫克。
- 從分別服用 rosiglitazone 及 glimepiride 錠劑的合併療法轉換至 AVANDARYL 時，一般的起始劑量以已使用的 rosiglitazone 及 glimepiride 劑量為基準。

劑量調整:

- 劑量的增加應根據病患血糖反應個別調整。

- 對glimepiride較敏感的病患(見注意事項, 低血糖)，包括年長、虛弱或營養不良以及腎臟、肝臟或腎上腺缺乏的病患，應小心調整劑量以避免低血糖。
- 如果劑量增加或維持治療時發生低血糖，可能要考慮降低AVANDARYL中glimepiride成分的劑量。
- 從thiazolidinedione單一療法轉換到AVANDARYL，若一到兩週後病患無法有效控制血糖的話，建議調整AVANDARYL中glimepiride成分的劑量。
- **Glimepiride成分增加:**glimepiride成分可能以不超過2毫克的增額增加劑量。Glimepiride成分劑量增加後，若一到兩週後病患無法有效控制血糖的話，建議調整AVANDARYL的劑量。
- 從sulfonylurea單一療法轉換到AVANDARYL，可能要兩週的時間才能看到血糖的降低，兩到三個月的時間可以看到rosiglitazone成分的全面性效果。因此，若8到12週後病患無法有效控制血糖的話，建議調整AVANDARYL中rosiglitazone成分的劑量。從半衰期長的sulfonylureas(像是chlorpropamide)轉換至AVANDARYL時，由於潛在的藥效重疊，病患應小心觀察(一到兩週)是否有低血糖的發生。
- **Rosiglitazone成分增加:** rosiglitazone成分增加劑量之後，若兩到三個月後病患無法有效控制血糖的話，建議調整AVANDARYL的劑量。進一步增加rosiglitazone的劑量應該要小心監測與體液滯留相關的不良反應(見警語, Rosiglitazone)。

最大劑量:
單日最大建議劑量為8毫克rosiglitazone/4毫克glimepiride(在一天的第一餐之前給予AVANDARYL 4毫克/2毫克錠劑兩顆)。
從其他口服降血糖藥物轉換到AVANDARYL的病患，並沒有針對AVANDARYL的安全性與有效性進行試驗。任何第二型糖尿病療法的改變應該要對血糖控制的改變謹慎且適當的監測(見適應症與用法)。

特殊病人族群：
懷孕與哺乳：AVANDARYL不應使用在懷孕婦女或哺乳的媽媽。
兒童使用：兒童患者使用AVANDARYL的安全性及成效性尚未建立。AVANDARYL及其組成rosiglitazone與glimepiride不應使用於兒童患者。
年長、營養不良併有腎功能、肝功能及腎上腺功能不全的病患：年長、操勞過度或營養不良的病患，或者是腎功能、肝功能及腎上腺功能不全的病人，其使用 AVANDARYL 之初始劑量、劑量調整與維持劑量應保守以避免發生低血糖(見“臨床藥理學”中的；與“注意事項”中的低血糖)。
肝功能不全：有活動性肝病之臨床跡象或血清轉胺酶含量升高（ALT >正常值上限之2.5倍）的患者，不應以AVANDARYL進行治療(見“注意事項”中的肝臟作用；與“臨床藥理學”中特殊族群的肝功能不全)。建議所有以AVANDARYL治療之患者開始進行治療之前監測其肝臟酵素(見“注意事項”中的肝臟作用)

包裝
錠劑: PVC/PVdC 膜衣及鋁箔背裝。每個錠劑含有 rosiglitazone maleate 與 glimepiride 如下:
4 毫克/2 毫克錠：橘色，圓三角膜衣錠，一面有“gsk”，另一面則有“4/2”字樣。

貯存
貯存於 30°C 以下乾燥處。

版別: USPI 8 (September 2007) (2010 DOH)

AVANDARYL 為葛蘭素史克公司集團的註冊商標

製 造 廠：SmithKline Beecham Corporation
廠　　址：1011 North Arendell Avenue Zebulon, North Carolina, 27597, USA
包 裝 廠：GlaxoSmithKline Inc.
廠　　址：7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario L5N 6L4, Canada
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