

副本

檔 號：  
保存年限：

行政院衛生署 公告

10658

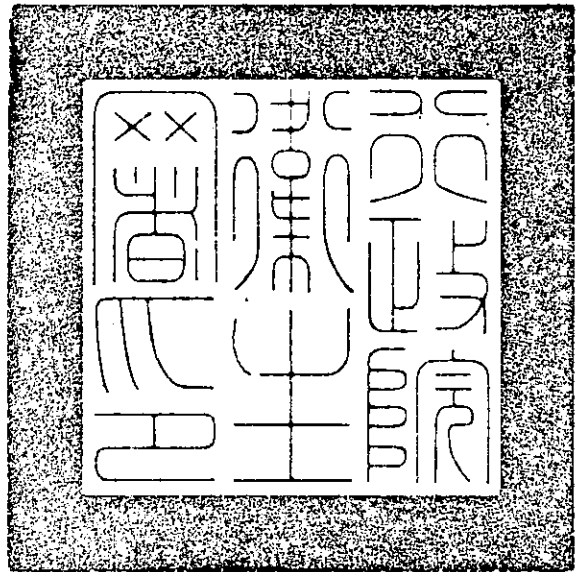
台北市信義路3段140號

受文者：行政院衛生署中央健康保險局

發文日期：中華民國100年7月27日

發文字號：署授食字第1001403661號

附件：如文



主旨：公告「Rosiglitazone成分藥品之風險評估暨管控計畫書」  
相關事宜。

依據：藥事法第四十八條。

公告事項：

一、含rosiglitazone成分藥品有增加糖尿病人之心血管疾病風險，經本署再評估後，已於99年10月14日署授食字第0991412652號公告要求修訂適應症及藥品仿單。為進一步保障病患安全，應依本公告執行以管控其風險。Rosiglitazone風險評估暨管控計畫書詳如附件，應包含以下要件：

- (一)醫師處方本藥品時之「用藥評估暨篩檢表 (Physician evaluation and checking list)」：提供醫師為病人處方該藥品時，評估病人是否有心血管疾病之危險，及病人是否已經其他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。
- (二)「病人知情同意書」：提供病人於閱讀該藥品之心血管疾病風險後，簽名同意使用該藥品。
- (三)藥師之「指導病人用藥與諮詢服務訓練計畫手冊」：

裝

訂

線

以提供藥師指導病人用藥之專業諮詢。

(四)「病人用藥須知 (Medication guide)」：以淺顯易懂之敘述，讓病人了解所使用藥品可能出現之風險，倘若出現未預期之不良反應時，應如何處理等。藥師於調劑處方交付藥品時，務必同時交付病人此用藥須知。

(五)建立「與使用該藥品相關之醫師、藥師資料庫」，並隨時更新。

二、凡持有前述成分藥品許可證之藥商請自行至本署食品藥物管理局網頁(<http://www.fda.gov.tw>)下載「Rosiglitazone 成分藥品之風險評估暨管控計畫書」，並應確實執行本風險評估暨管控計畫書，並自訂風險評估指標，每半年繳交一次報告，且嗣後向本署申請該成分藥品查驗登記者亦應遵循本公告執行該計畫，未依規定辦理者，依藥事法有關規定處辦。

副本：信東生技股份有限公司、生達化學製藥股份有限公司、荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司、溫士頓醫藥股份有限公司、臺灣道斯藥品股份有限公司、瑞安大藥廠股份有限公司、永信藥品工業股份有限公司、台灣區製藥工業同業公會、台北市西藥商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國學名藥協會、中華民國醫師公會全國聯合會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國藥劑生公會全國聯合會、中華民國基層醫療協會、臺灣社區醫院協會、臺灣醫院協會、臺灣內科醫學會、中華民國內分泌學會、行政院衛生署中央健康保險局、財團法人藥害救濟基金會、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會

署長 邱文達

本案依分層負責規定授權局長決行

# Rosiglitazone 成分藥品之

## 風險評估暨管控計畫書

100 年 7 月 27 日

# 內容

## 壹、 計畫目的

## 貳、 方法

1. 醫療人員通知與溝通
2. 含 rosiglitazone 成分藥品之「病人用藥須知」
3. 含 rosiglitazone 成分藥品之「用藥評估暨篩檢表」
4. 含 rosiglitazone 成分藥品之「病人使用同意書」
5. 含 rosiglitazone 成分藥品之「藥師指導病人用藥與諮詢服務訓練計畫手冊」
6. 建立「與使用該藥品相關之醫師、藥師資料庫」，並隨時更新

## 參、 藥品風險管理計畫追蹤報告

## 肆、 應用文件

1. 含 rosiglitazone 成分藥品之「用藥評估暨篩檢表 (Doctor evaluation and checking list)」
2. 含 rosiglitazone 成分藥品之「病人使用同意書」
3. 含 rosiglitazone 成分藥品之「病人用藥須知 (Medication guide)」
4. 含 rosiglitazone 成分藥品之「藥師指導病人用藥與諮詢服務訓練計畫手冊」

# Rosiglitazone 成分藥品之風險評估暨管控計畫書

## 壹、計畫目的

此「風險評估暨管控計畫書」的目的在於與醫護人員以及病人溝通使用含 rosiglitazone 成分藥品的風險：

1. 讓醫療專業人員與病人在使用含 rosiglitazone 成分藥品時，更了解其風險與臨床利益。
2. 減少糖尿病病人使用含 rosiglitazone 成分藥品時，引起之心衰竭、心肌缺血、非致死性嚴重心肌梗塞等心血管疾病的風險與其他的相關副作用。

## 貳、方法

### 1. 醫療人員的通知與溝通

配合衛生署的政策，本公司將會行文相關醫療院所與學會，提醒醫護人員有關 rosiglitazone 成分藥品的用藥風險、用藥安全與處方資訊，以及風險評估暨管控計畫。公文的内容會將此風險管理計畫的施行，以及歐洲藥品管理局(EMA)、美國食品暨藥物管理局(US FDA)以及我國衛生署食品藥物管理局(TFDA)對本藥品的使用所作的決定與措施，通知各醫師。我國衛生署食品藥物管理局的相關公告請詳見應用文件。

### 2. 含 rosiglitazone 成分藥品之用藥須知

本公司將會配合衛生署的政策，擬訂「含 rosiglitazone 成分藥品之用藥須知」，並將此「用藥須知」提供給臨床醫護人員，讓醫師在處方時能將此用藥須知提供給病人。

同時本公司也會將用藥須知提供給供應商、進貨的醫療院所，並行文各醫療院所，請醫療人員在處方含 rosiglitazone 成分藥品時，必須提供用藥須知給病人。本公司會在公司網站，提供「含 rosiglitazone 成分藥品之用藥須知」以方便有需要的人下載；也會提供給衛教護士與藥師，讓他們在執行糖尿病衛教工作時，能提供給病人。

「用藥須知」的內容以淺顯易懂的文句，俾使病人能瞭解含 rosiglitazone 成分藥品相關的用藥風險與益處。用藥的風險、心臟血管疾病出現時的相關症狀與癥候，也會在文中陳述，以提醒病人服藥後

出現此類症狀時，應立即尋求醫師，由醫師進一步評估與診治。

### 3. 含 rosiglitazone 成分藥品之用藥評估暨篩檢表

「含 rosiglitazone 成分藥品之用藥評估暨篩檢表」是提供給醫師，醫師處方該成分藥品前應針對篩檢表的內容，逐項核對。對於已在使用此藥品的病人，也建議醫師針對篩檢表的內容，重新評估用藥風險與用藥的適當性，以減少用藥病人發生心血管副作用的風險。

### 4. 含 rosiglitazone 成分藥品之病人使用同意書

臨床醫師針對病人用藥風險評估後，在處方含 rosiglitazone 成分藥品前應讓病人充分了解可能存在之風險，並填寫同意書，同時在同意書上簽名，留存於病歷紀錄。

### 5. 藥師指導病人用藥與諮詢服務訓練計畫手冊

指導病人用藥與諮詢服務訓練計畫手冊內含有詳盡的含 rosiglitazone 成分藥品資訊，可以提供給醫護人員。除了可供醫護人員對於該成分藥品的瞭解，此手冊能讓藥師或衛教師在擬定糖尿病用藥訓練計畫時，提供完整的參考資訊。手冊中附有常見的用藥問題問答集，方便糖尿病衛教師或藥師答覆病人的諮詢。

本公司也將配合糖尿病衛教學會與藥物不良反應通報中心，支援相關的藥物風險衛教活動或種子教官的訓練活動，以宣導該成分藥品的安全訊息。

### 6. 建立「與使用該藥品相關之醫師、藥師資料庫」，並隨時更新

本公司將針對採買 rosiglitazone 之醫療院所，做成統計名冊，每半年更新並提報衛生署食品藥物管理局。針對這些醫療院所，本公司將函請醫院針對使用之醫師、藥師加強宣導此風險管理計畫，並確實執行。

## 參、藥品風險管理計畫追蹤報告

本公司將定期彙整含 rosiglitazone 成分藥品全球與我國安全性資料，提報予衛生署食品藥物管理局。

風險管理計畫的實施情況，將每半年提報衛生署食品藥物管理局，以評估與追蹤實施狀況。

## 肆、應用文件

## 含rosiglitazone成分藥品之「病人用藥須知」

在您開始服用本藥品前，請先仔細閱讀此份用藥須知。

保存好這份用藥須知，您可能需要再次閱讀它。如果對於本藥品有任何問題，您可以請教您的醫師或藥師。

含rosiglitazone成分藥品是醫師為您個人所處方的。請勿將這類藥品拿給其他病人使用，即使他們的病症跟您一樣，因為這樣有可能會傷害到其他病人。

### 哪些病人不能使用含rosiglitazone成分藥品

- 對於rosiglitazone或是任何本藥品內含成分過敏的病人
- 有心臟衰竭、心肌梗塞等心臟血管疾病的患者
- 第一型糖尿病病人—這類病人需要不同的治療。
- 假使您有這些病症，在未與您的醫師確認前，請不要服用本藥品。

### 甚麼病人不建議使用含rosiglitazone成分藥品

- 有心臟問題的患者  
假使您曾有心臟病發作，或是曾診斷有心絞痛。請務必與您的醫師討論，您是否適合使用本藥品。
- 本藥品不建議使用在有嚴重肝病的患者  
假使您曾有過肝病，請務必與您的醫師討論，您是否適合使用本藥品。
- 本藥品並不建議使用於18歲以下的孩童，因為在這個年齡族群藥品的療效與安全性還不清楚。

### 在使用含rosiglitazone成分藥品時需要注意的情況

本藥品或是其他的糖尿病用藥可能會使某些已經存在的病症變得更嚴重，或是引起嚴重的副作用。在使用本藥品時，您一定要注意這些特定的症狀，以減低這些病症造成的傷害。

- 排卵與月經週期  
某些婦女因為卵巢的情況，例如：多囊性卵巢引起的不孕狀況，可能因為開始服用本藥品，而出現排卵的情況。假使您有這樣的情況，就需要使用適當的避孕措施，例如：避孕藥或是保險套，來減低不預期懷孕的可能性。如果您服用本藥品時，出現月經不規則的現象時，請告知您的醫師。
- 其他正在服用的藥品  
請告知您的醫師或是藥師，假使您最近有服用其他藥品，或是正要服用新的藥品。包括您自行購買未經處方的任何藥品。

某些藥品如果與本藥品併用，會影響到血糖控制。

Gemfibrozil (用來降低膽固醇的藥品)

Rifampicin (用來治療肺結核或其他感染的藥品)

如果您有服用這類藥品，請務必告知您的醫師或藥師。您的血糖需要再評估測試，本藥品的劑量也可能需要做調整。

假使您同時服用下列藥品，您有可能比較會有體液滯留或心臟衰竭的副作用產生。

磺胺尿素類藥品，例如: glimepride。

胰島素

懷孕與哺乳

假使您有懷孕，或是有餵食母乳，請告知您的醫師，以評估您以及您的幼兒對於本藥品的好處與風險。如果您有可能懷孕，或是有懷孕的打算，請與您的醫師討論您的糖尿病用藥。如果您有懷孕或餵食母乳，您的醫師可能會建議您使用別的藥品來控制您的糖尿病。

### 請依照醫師指示的劑量服用含rosiglitazone成分藥品。

- 如果你不確定，請與您的醫師或藥師確認。您的醫師會決定最適合您的劑量。
- 通常初始劑量是每日4毫克。
- 依據醫師給的劑量，您可能需要使用本藥品每天一次或是每天兩次。
- 大約八星期左右，您的醫師可能會增加您的藥品劑量。本藥品每日使用的最大劑量是8毫克。

### 如何使用含rosiglitazone成分藥品

- 和水整粒吞服。本藥品可於飯後或飯前服用，不受食物影響。
- 在每天大約相同的時間服用藥品，並且遵循醫師對您的飲食建議。

### 假使您忘記服用含rosiglitazone成分藥品

- 不要因為忘記吃藥，而服用額外的藥品。只要在下次服藥的時間，記得服用原本的劑量。

### 假使您服用過量的含rosiglitazone成分藥品

- 假使不小心服用過量的藥品時，請立即聯絡您的醫師或藥師。

### 不要任意停用含rosiglitazone成分藥品

- 請遵照醫師的指示使用本藥品。假使您自行停用本藥品，血糖可能會不受控制，您可能會感到不適。
- 使用本藥品如有任何不適症狀，請回診主治醫師，在沒有醫師的指示下，切勿自行停藥。

### 可能的副作用

像其他許多的藥一樣，含rosiglitazone成分藥品也會引起副作用，但是不一定每位病人都會出現這些副作用。

較常見的副作用 下列情況的發生率，大約是十分之一	較不常見的副作用 下列情況的發生率，大約是百分之一
胸痛(心絞痛) 水腫，因為體液滯留所引起 體重增加 低血糖 骨折 在血液檢查時常見的副作用 血球數減少(貧血) 膽固醇升高，體脂肪增加	充血性心衰竭、心肌缺血或非致死性嚴重心肌梗塞 體液滯留於肺部(肺積水)，引起呼吸困難 食慾增加 便秘
罕見的副作用 下列情況的發生率，大約是千分之一	非常罕見的副作用 下列情況的發生率，大約是萬分之一
肝臟功能異常，血中的肝臟酵素會升高	過敏反應 眼底的視網膜水腫(黃斑部水腫)

您需要特別注意的情況：

- **過敏反應：**非常少的病人服用本藥品會產生過敏反應，這些徵候包括：

- 突起或搔癢的紅疹
- 浮腫，有時在臉部或嘴部(血管水腫)，會引起呼吸困難。
- 虛脫

如果您有這些症狀，請立即聯絡醫師。立刻停止服用本藥品。

- **體液滯留與心衰竭：**本藥品會引起體液滯留，這會進一步的引起水腫或體重增加。過多的體液會導致既有的心臟問題惡化，或是引起心臟衰竭。假使與其他的降血糖藥品合併使用，例如：**磺胺尿素類或胰島素**，會更容易出現這類情況。請定期量測體重，如果體重大有突然升高，請告知您的醫師

心臟衰竭的症狀包括：

- 呼吸困難，夜間因為呼吸困難而醒來
- 輕微的身體活動，例如：走路，就很容易感到疲勞。
- 體重很快的增加
- 足踝或腳部水腫

如果有以上症狀，請立即告訴您的醫師，不論是第一次發生，或者是情況變得更差。

- **心肌缺血事件的風險：**在針對臨床發表的文獻所做的統合分析中，曾觀察到含rosiglitazone成分藥品的使用會增加心血管不良事件的發生或是增加心肌缺血事件的風險。因此對於有心絞痛，或是有心肌梗塞、冠狀動脈狹窄病史的人，請務必與您的醫師討論使用此藥的必要性，進一步評估用藥的風險。如果您發現有下列症狀，請立即告訴您的醫師或請求醫護人員的協助：

- 活動或運動時胸口感覺不適
- 胸悶或胸痛、盜汗
- 疲勞易倦
- 心悸或暈厥

- **低血糖：**假使合併使用其他降血糖藥品，您的血糖值很有可能降得比正常值更低。低血糖的早期症狀包括：

- 顫抖、盜汗、頭暈
- 緊張不安、心悸
- 飢餓感
- 更嚴重的症狀會導致神智混亂，或昏迷。
- 如果您有以上症狀，請立即告訴您的醫師。您藥品的劑量，可能需要減少。

- **眼睛的問題：**糖尿病的病人有可能會有眼底視網膜的水腫，這會引起視力模糊(黃斑部水腫)。使用本藥品的少數病人，有可能會產生新的黃斑部水腫或是使原有的黃斑部水腫惡化。

請與醫師討論任何有關您視力的問題。

- **骨折：**骨折在糖尿病的病人也是一種常見的病症。在使用本藥品一年以上的病人，尤其是在婦女，骨折的機率會比較高。骨折的地方常發生在腳部、手掌或手臂。

假使您發生任何副作用，請立即聯絡您的醫師或藥師，或是上列的任何症狀變得更嚴重。如果您注意到上列以外的副作用，也請與您的醫師或藥師聯絡。

#### 如何儲存本藥品

- 請將本藥品放在小孩拿不到、看不到的地方。
- 請不要服用任何已超過使用期限的藥品。
- 請將本藥品收藏在原本的包裝內。
- 假使您有任何多餘的或過期的藥品，請不要丟棄在水槽內或家用的垃圾堆內。詢問您的藥師如何丟棄您不要的藥錠，如此可以保護環境免於被污染。

#### 各國衛生單位對於含rosiglitazone成分藥品使用的規定

歐盟：EMA宣布暫停任何含有rosiglitazone成分的藥品使用，因此，EMA建議歐洲的醫師應對正在使用這些藥品的病人提供合適的替代治療方案。EMA也說明該項決定會持續進行，直到有說服力的數據證明這類藥品對於特定病人族群的好處大於風險。

美國：任何含有rosiglitazone成分的藥品仍可繼續使用，但須在仿單上加註安全性資料與使用限制。US FDA也要求藥商執行上市後藥物風險管控計畫，藥局不能再販售此藥品，所有病人所需之藥品均由醫院提供，此外開立處方醫師與調劑藥師均登錄，隨時追蹤病人用藥情形及其他措施來確保藥物的使用安全。

臺灣：衛生署已於99年10月14日公告，限制含rosiglitazone成分藥品僅能使用於「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」之治療，並做出下列限制使用措施(1)不建議使用於缺血性心臟病之病



人。(2) 不建議使用於心臟衰竭症狀之病人。(3) 禁止心臟衰竭狀態第III級或第IV級的病人使用本藥品；並進一步要求藥商執行風險管控計畫，並隨時回報使用情形。



## 含 rosiglitazone 成分藥品之「用藥評估暨篩檢表」

一、病人基本資料		
病人姓名：	生日： 年 月 日	年齡：
性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	看診醫院科別：	病歷號：
身高： 公分	體重： 公斤	BMI： (Kg/m <sup>2</sup> )
二、病人評估篩檢表		
評估類別	評估項目	結果
1. 衛生署核准適應症	已適當合併使用其它口服降血糖藥品治療之後，仍無法良好控制血糖，或無法耐受其他口服降血糖藥品。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本項目結果若為否，不能使用本藥品。	
2. 心血管風險	甲、病人是否有心絞痛、心肌梗塞或心衰竭等病史？	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本項目結果若為是，請勿使用本藥品	
	乙、病人是否有心絞痛、心肌梗塞或心衰竭之家族病史？	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	丙、病人是否有高血壓、高血脂或曾出現不明原因的胸痛？	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	以上乙、丙兩項目若有任一項結果為是，處方前請審慎評估病人用藥之臨床效益與風險。	
3. 肝疾病	病人是否有活動性肝疾病或肝功能檢查中 ALT 值大於正常上限值之 2.5 倍	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本項目結果若為是，不建議使用本藥品，倘若臨床治療有其必要性，處方前請審慎評估病人用藥之臨床效益與風險。	
4. 糖尿病	甲、病人是否有因糖尿病導致酮酸中毒、眼睛黃斑部水腫或使用胰島素 (insulin) 控制血糖？	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本項目結果若為是，不建議使用本藥品，倘若臨床治療有其必要性，處方前請審慎評估病人用藥之臨床效益與風險。	
	乙、在遵照醫囑做好飲食控制與良好運動習慣(至少每周三次、每次至少 30 分鐘)下，病人仍有水腫、體重過重(BMI>27)的情況。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	本項目結果若為是，處方前請審慎評估病人用藥之臨床效益與風險。	
5. 骨折風險與其他	甲、病人是否有骨質流失或骨質疏鬆之情況。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	乙、病人是否計畫懷孕且/或親自哺乳。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	丙、病人仍未停經，但是經期屬於不規則形態。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	以上項目若有任一項結果為是，不建議使用本藥品，倘若臨床治療有其必要性，須告知婦女需注意事項及發生未預期反應時之處理原則。	
三、病人先前所服用之處方藥物與血糖檢驗報告		
四、醫師評估		
主治醫師簽章：		



姓名: \_\_\_\_\_  
病歷號: \_\_\_\_\_  
出生: \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

### 含 rosiglitazone 成分藥品之「病人知情同意書」

1. 我的醫師已經給我一份「rosiglitazone 成分藥品之用藥須知」，並充分與我討論「用藥須知」上的事項	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
2. 我已與醫師充分討論糖尿病其他的用藥選擇，我已同意 rosiglitazone 是目前控制我的血糖最適切的选择。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
3. 我已經告訴醫師目前所有使用中的藥物，包含其他自行購買的處方藥、非處方藥、維他命、中草藥或保健食品。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
4. 我已與醫師討論並且同意我沒有任何冠狀動脈性心臟病的病史(例如: 心肌梗塞或嚴重心絞痛)，我也沒有心臟衰竭的症狀(例如: 呼吸急促、晚上因呼吸急促而驚醒、走路或輕微的肢體活動就會覺得疲累)。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
5. 我的醫師已確認用 rosiglitazone 來治療我的第二型糖尿病	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
6. 我已與醫師討論，我沒有眼底視網膜水腫的病症，也沒有視力模糊的現象。如果我在服藥期間視力有任何異常，我會立刻告知醫師。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
7. 我已抽血檢測肝功能，而且數值正常。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
8. 我目前沒有懷孕，或是打算懷孕的計畫。假使在服用 rosiglitazone 的期間懷孕，我將會立即尋求醫師的專業醫療建議。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
9. 我目前並沒有餵食母乳，或有餵食母乳的打算。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
10. 我已與醫師討論骨質疏鬆的可能性或容易骨折方面的問題。我也詢問醫師關於骨骼保健的建議。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
11. 我沒有月經週期異常，或多囊性卵巢相關症狀的病史。若有此類疾病，我已瞭解會增加懷孕的可能性。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
12. 我已經與醫師討論，使用 rosiglitazone 可能產生的副作用，也知道出現這些副作用時，我可以尋求誰的幫忙與建議。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
13. 我已瞭解醫師處方給我 rosiglitazone 的每日使用劑量與使用方式。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否

我已同意遵循醫師處方，使用含 rosiglitazone 成分藥品。

使用病人: \_\_\_\_\_ 簽名，\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

處方醫師: \_\_\_\_\_ 簽名，\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日



# 藥師之指導病人用藥與諮詢服務訓練計畫手冊

## 含rosiglitazone成分藥品

### 壹、訓練目標

讓使用含 rosiglitazone 成分藥品的病人增加藥品的瞭解，並且明瞭藥品使用的不良反應與警訊，俾使藥品造成的副作用降到最低。以保障病人的權利。

### 貳、訓練手冊內容

本使用手冊內容包含有：

- 藥品簡介與作用機轉
- 藥動學特性
- 藥品使用劑量與方法
- 藥品使用禁忌與注意事項
- 問答集
- 評估使用工具：「含 rosiglitazone 成分藥品用藥評估暨篩檢表」、「含 rosiglitazone 成分藥品病人使用同意書」

本手冊部分內容涵蓋部分仿單內的資訊，但不能完全取代仿單的功能，仿單係經由衛生主管機關核准，有最新的使用資訊與建議，臨床的處方仍應以仿單內的資訊為主。

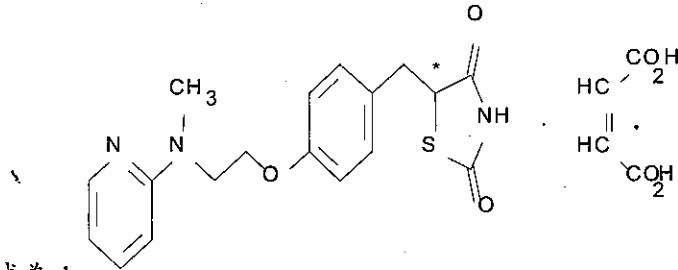
「藥品簡介與作用機轉」簡介了 rosiglitazone 藥品作用的機轉與化學、物理特性，機轉的瞭解有助於對於臨床作用的理解。「藥動學特性」除了描述藥品的代謝與半衰期，還涵蓋了不同病人族群在使用 rosiglitazone 時需要注意的事項，其中包含肝病、腎病病人、老年人等。還有與一些糖尿病人臨床常見的藥品或酒精併用時，血中藥物濃度的變化。「藥品使用劑量與方法」包括了 rosiglitazone 在臨床上使用的起始劑量與最高劑量；還有在與其他糖尿病藥品合併使用時，劑量的調整與臨床症狀追蹤時所應注意的事項。「藥品使用禁忌與注意事項」內描述了 rosiglitazone 在上市前與上市後所觀察到的可能副作用，並針對臨床上可能出現的症狀與注意事項做了描述，此事項與藥品使用的安全極為相關，務必做到早期注意、早期處理，並確切提醒病人留意自己症狀的變化。在「問答集」除了針對手冊的內容，作一問答式的回顧；還包括病人常見的問題的解答，衛教師可依此針對病人常提出的疑問來作答覆，還有提醒病人 rosiglitazone 使用上必須注意的安全性問題。「評估使用工具」中提供了兩個檢核表：「含 rosiglitazone 成分藥品用藥評估暨篩檢表」、「含 rosiglitazone 成分藥品病人使用同意書」，篩檢表的使用在於提供簡明扼要的選項，供醫師與病人逐項勾選與評估。請務必與臨床醫護人員詳細討論使用藥品的必要性，以期篩選適宜使用 rosiglitazone 的病人，減低病人暴露於風險之中的可能性。

### 參、藥品簡介與作用機轉

#### • 定性與定量組成

rosiglitazone 是一種口服抗糖尿病製劑，其主要作用方式為提高胰島素感受性。rosiglitazone 適用於治療第 2 型糖尿病(又稱為非胰島素依賴型糖尿病 [NIDDM]或成人型糖尿病)。rosiglitazone 可改善血糖控制效果，並可降低循環中的胰島素含量。以動物模型所進行的藥理學研究顯示，rosiglitazone 可增進肌肉與脂肪組織的胰島素感受性，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 的化學結構式為

(±)-5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino) ethoxy] phenyl] methyl]-2,4-thiazolidinedione, (Z)-2-butenedionate(1:1), 分子量為 473.52(游離態為 357.44)。此分子有一個單一對掌中心(single chiral center), 並且是以外消旋鹽(racemate)的形態呈現。由於這兩種光學異構物會快速互相轉換, 因此在功能上並無法加以辨別。



其分子結構式為：

rosiglitazone maleate 其分子式為  $C_{18}H_{19}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4$ 。rosiglitazone 是一種白色至灰白色的固體, 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 值的升高而降低。

#### 肆、藥動學特性

##### 藥物交互作用

**透過細胞色素 P450 代謝的藥物:**體外藥物代謝研究顯示, 在臨床相關濃度下, rosiglitazone 並不會抑制任何重要的 P450 酵素。體外試驗的數據顯示, rosiglitazone 主要是透過 CYP 2C8 進行代謝, 另有少部份透過 CYP 2C9 代謝。和治療劑量下的 rosiglitazone 併用對其它口服抗糖尿病藥品(包括 metformin、glibenclamide、glimepiride 及 acarbose)的穩定狀態藥物動力學或藥效學都不會產生任何具臨床意義的影響。

- **Digoxin:**對健康志願者連續 14 天重複口服投予 rosiglitazone (一天一次 8 毫克), 結果並不會改變 digoxin (一天一次 0.375 毫克)的穩定狀態藥物動力學。
- **Warfarin:**重複投予 rosiglitazone 對 warfarin 鏡像異構物的穩定狀態藥物動力學並不會產生任何具臨床關聯性的影響。
- **乙醇:**對接受 rosiglitazone 治療的第 2 型糖尿病人, 單次投予中量的酒精並不會升高發生急性低血糖的風險。
- **Ranitidine:**對健康志願者預先投予 ranitidine (一天兩次, 每次 150 毫克, 連續 4 天), 結果並不會改變單一口服劑量或單一靜脈注射劑量之 rosiglitazone 的藥物動力學。這些結果顯示, 在胃腸道之 pH 值升高的情況下, 口服 rosiglitazone 的吸收作用並不會因而改變。

##### 藥理學特性

rosiglitazone 是一種屬於 thiazolidinedione 類的抗糖尿病藥品, 它可增進胰島素感受性, 從而使血糖控制獲得改善。rosiglitazone 對 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ) 具有高度的選擇性及強力的刺激作用。人類的 PPAR 接受體係存在於胰島素作用的主要目標組織中, 如脂肪組織、骨骼肌和肝臟。使 PPAR $\gamma$  細胞核接受體活化可以調節具胰島素反應性之基因的轉錄作用, 這些基因和葡萄糖之生成、運輸、及利用的控制作用有關。此外, 具 PPAR $\gamma$  反應性的基因也和脂肪酸代謝的調節作用有關。

##### 吸收

在治療劑量範圍內, rosiglitazone 的最高血中濃度(Cmax)及曲線下面積(AUC)會和劑量成正比。



投予單一口服劑量之Rosiglitazone後的平均(SD)藥物動力學參數值(n=32)

參數	1毫克 空腹	2毫克 空腹	8毫克 空腹	8毫克 進食後
AUC <sub>0-∞</sub>	358	733	2971	2890
[ng·hr/ml]	(112)	(184)	(730)	(795)
C <sub>max</sub>	76	156	598	432
[ng/ml]	(13)	(42)	(117)	(92)
半衰期[hr.]	3.16	3.15	3.37	3.59
	(0.72)	(0.39)	(0.63)	(0.70)
CL/F* [l/hr.]	3.03	2.89	2.85	2.97
	(0.87)	(0.71)	(0.69)	(0.81)

\* CL/F = 口服廓清率。

其排除半衰期為3至4小時，且不受劑量影響。

rosiglitazone 的絕對生體可用率為99%。投藥後約1小時可達峰值血中濃度。與食物併服並不會使 rosiglitazone 的總曝藥量(AUC)發生任何改變，但其 C<sub>max</sub> 會降低約28%，T<sub>max</sub> 也會延緩(1.75小時)。但這些變化似乎並不具臨床上的意義；因此，rosiglitazone 可與食物併服，亦可空腹服用。

#### 代謝

rosiglitazone 在體內會經過廣泛的代謝，而且沒有任何未經改變的原形藥物會經由尿液排泄。主要的代謝途徑是經過 N-去甲基作用及羥化作用後，再和硫酸鹽及葡萄糖醛酸結合。循環中所有代謝產物的效力均較原形藥物大幅減弱，因此一般並不認為這些代謝產物有助於 rosiglitazone 對胰島素感受性的增進作用。

體外研究資料顯示，rosiglitazone 主要都是經由細胞色素 P450 (CYP)同功酵素 2C8 進行代謝，而 CYP2C9 則為其次要代謝路徑。

#### 排除

口服或靜脈投予[14C] rosiglitazone 之後，分別約有64%及23%的劑量會經由尿液及糞便排泄。[14C]標記物質的血漿半衰期為103至158小時。

#### 特殊病人族群

##### 性別

群體藥物動力學分析的結果顯示，女性病人(n=405)的 rosiglitazone 口服廓清率要比相同體重的男性病人(n=642)低約6%。

##### 種族

涵蓋高加索人、黑人及其他種族之群體藥物動力學分析的結果顯示，種族對 rosiglitazone 的藥物動力學並無任何影響。

### 伍、使用劑量與方法

#### 本藥須由醫師處方使用

抗糖尿病療法的施行方式應視個人的狀況而定。在調高劑量之前，應定期檢測空腹血糖值，以監視治療的反應。

rosiglitazone 可與食物併服或空腹服用。rosiglitazone 與特定其他藥品，如：CYP2C8 的抑制劑 rifampicin 併用時，可能需要調整劑量。

#### 單一療法

rosiglitazone 的一般起始劑量為每日4毫克，可一次投予全日劑量，或將全日劑量分成兩次投予。依據空腹血糖(FPG)的降低程度來判定，治療12週之後仍未達充分治療反應的病人，可將每日劑量增加至8毫克，一次投予全日劑量，或將全日劑量分成兩次投予。不同之用量與用法對血糖參數所產生的降低作用，在臨床藥理學、藥效學及臨床效果等段落的内容中有

詳細的說明。在臨床試驗中，一天兩次每次投予 4 毫克的治療方式，可對空腹血糖(FPG)及 HbA1c 產生最大的降低效果。

#### 與 metformin 合併治療

當與 metformin 併用時，rosiglitazone 的一般起始劑量為每日 4 毫克，可一次投予全日劑量，或將全日劑量分成兩次投予。在治療 12 週之後，如果 FPG 的降低程度不足，可將 rosiglitazone 的劑量增至每日 8 毫克。rosiglitazone 的每日劑量可於早晨一次投予，或分成兩劑，分別於早晨及傍晚投予。

#### 與 sulfonylurea 合併治療

當與 sulfonylurea 併用時，rosiglitazone 的一般起始劑量為每日 4 毫克，可一次投予全日劑量，或將全日劑量分成兩次投予。於開始治療 8 週之後，如果空腹血糖(FPG)的降低程度不足，可提高 rosiglitazone 的劑量至每日 8 毫克。若要增加劑量到 8mg/天，則必須先進行適當之臨床評估以衡量病人發生體液滯留之不良反應的風險，並須謹慎為之。rosiglitazone 的每日劑量可於早晨一次投予，或分成兩劑，於早晨及傍晚投予。sulfonylurea 的劑量可能必須降低，以達到最理想的治療效果。

#### 與 insulin 合併治療

對已使用 rosiglitazone 單一療法的病人，開始接受 insulin 輔助性治療時，當根據病人發生體液滯留及其他心血管疾病不良反應之相關風險，並適當評估血糖下降之效應後，小心調整 insulin 的劑量。

對於已接受 insulin 治療的病人，不建議使用 rosiglitazone 作為輔助性治療。

#### 特殊病人族群

- **老年人:** 群體藥物動力學分析(< 65 歲者有 716 位; ≥ 65 歲者有 331 位)的結果顯示，年齡對 rosiglitazone 的藥物動力學並無明顯的影響。對老年病人，無須調整其劑量。
- **兒童:** 在一包括 96 名 10~18 歲、體重 35~178 公斤的兒童族群藥動學分析中，顯示兒童的平均 CL/F 與成人相近，個別的 CL/F 與成人數據落在相同範圍。CL/F 似乎與年齡無關，但在兒童族群中隨體重而增加。對於 10 歲以下之兒童，並無任何資料可以支持 rosiglitazone 的使用。因此，不建議將 rosiglitazone 用於此年齡層的病人。對於 10 到 17 歲的兒童，以 rosiglitazone 作為單一療法使用於未曾以藥物治療的病人所得的資料有限。
- **腎功能異常:** 在輕至重度腎功能損害或須倚賴血液透析的病人和腎功能正常的受試者，rosiglitazone 的藥物動力學並無任何具臨床關聯性的差異。因此，這類病人在接受 rosiglitazone 治療時並不須調整劑量。由於腎功能損害是 metformin 的使用禁忌，因此，對這類病人而言，將 metformin 和 rosiglitazone 合併投予的治療方式也在禁忌之列。當單獨使用 rosiglitazone 治療腎功能缺損的病人時，並不須要調整其劑量。由於腎功能缺損是 metformin 的使用禁忌，因此，對這類病人而言，將 metformin 和 rosiglitazone 同時投予的治療方式也在禁忌之列。
- **肝功能異常:** 和健康受試者相比較，中至重度肝病(Child-Pugh Class B/C)病人的游離態 rosiglitazone 口服廓清率明顯較低。因此，其游離態 C<sub>max</sub> 及 AUC<sub>0-inf</sub> 會分別提高 2 倍及 3 倍。和健康受試者相比較，肝病病人的 rosiglitazone 排除半衰期會延長約 2 小時。在治療前若呈現活動性肝病之臨床跡象或有血清轉胺酶含量升高現象(ALT > 正常值之上限的 2.5 倍)的病人，不應以 rosiglitazone 開始治療。當病人呈現出活動性肝病之臨床跡象或血清轉胺酶含量升高 (ALT > 正常值之上限的 2.5 倍) 時，不應以 rosiglitazone 進行治療。

## 陸、藥品使用禁忌與注意事項

### 禁忌症

- **過敏:** rosiglitazone 禁用於先前曾對 rosiglitazone 或此製劑中之任何其它成分(參見賦形劑)發生過敏反應的病人。
- **心臟衰竭:** rosiglitazone(如同其他 thiazolidinediones 類的藥品)禁用於 NYHA(紐約心臟學會)分類第 III 級及第 IV 級的心臟衰竭病人。

## 注意事項

### 第 1 型糖尿病

因其作用機轉的緣故，rosiglitazone 只有在病人胰島素仍分泌的情況下才會產生作用。因此，rosiglitazone 不可用於治療第 1 型糖尿病。

將 rosiglitazone 和其它降血糖藥品併用的病人可能有發生低血糖現象的風險，因此可能必須降低併用藥品的劑量。

### 停經前停止排卵的婦女

和其它的 thiazolidinediones 類藥品一樣，rosiglitazone 可能會使停經前停止排卵且具胰島素抗性的婦女恢復排卵。由於它會使這類病人的胰島素感受性提高，因此，如果未採取適當的避孕措施，可能會有懷孕的風險。

雖然在臨床前的研究中曾出現荷爾蒙失衡的現象，但目前並不確知這項發現的臨床意義。若發生非預期的月經失調現象，應重新評估繼續使用 rosiglitazone 治療的效益。

### 心臟衰竭

rosiglitazone，與其他 thiazolidinediones 類藥品一樣，單獨使用或與其他抗糖尿病藥品併用時，可能會導致體液滯留，嚴重時，可能造成心臟衰竭。應該觀察病人是否有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 級鬱血性心臟衰竭 Congestive Heart Failure(CHF)的病人，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 I 與第 II 級 CHF (射血分率  $EF \leq 45\%$ ) 且正在接受抗糖尿病及 CHF 治療的 224 位病人進行了一項為期 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(包括鬱血性心臟衰竭)及心血管住院病例進行盲性評估。除了委員會的判斷外，其他心血管不良事件則由試驗主持人進行通報。雖然沒有觀察到射血分率自基線的改變在治療上有出現任何統計上差異，但是在這個為期 52 週的研究中，**有觀察到接受 rosiglitazone 治療的病人比安慰劑組病人出現更多的心血管不良事件。**(N Engl J Med 2007; 357:28-38.)

- rosiglitazone 不建議使用在有症狀之心衰竭病人。禁止對 NYHA 第 III 級及第 IV 級的嚴重心臟衰竭的病人開始使用 rosiglitazone (見禁忌症)。
- 病人經歷急性冠狀動脈症狀並未在 rosiglitazone 對照的臨床試驗中被研究過。有鑑於急性冠狀動脈症狀病人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病人並不建議起始使用 rosiglitazone。另外，在急性期時應考慮停止服用 rosiglitazone。
- 心臟狀況屬於 NYHA 第 III 級或第 IV 級的病人未曾在有對照組的臨床試驗中被研究過。心臟狀況屬於 NYHA 第 III 級與第 IV 級的心臟病病人，使用 rosiglitazone 是禁忌。(N Engl J Med 2007; 357:28-38.)

一個針對 42 個短期、雙盲、隨機的臨床試驗總計 14,237 位病人，對心臟衰竭與心肌缺血所作的回溯性評估，接受 rosiglitazone 心臟衰竭的發生率約 0–1.27% (嚴重不良事件)、0.12–2.42% (所有不良事件) 與對照組 0.07–0.75% (嚴重不良事件)、0.25–1.36% (所有不良事件) 比較起來，使用 rosiglitazone 觀察到較高的風險比，尤其是與 sulfonylurea 與 insulin 合併治療下，觀察到心臟衰竭風險增加的趨勢：rosiglitazone 單獨治療對照安慰劑組 odds ratio 為 0.25 (95%信賴區間 <0.01–4.75); rosiglitazone 單獨治療對照 sulfonylurea/metformin 單獨治療 odds

ratio 為 0.23 (95%信賴區間 <0.01–2.14); sulfonylurea 與 rosiglitazone 合併治療對照 sulfonylurea 單獨治療 odds ratio 為 0.95 (95%信賴區間 0.01–75.20); metformin 與 rosiglitazone 合併治療對照 metformin 單獨治療 odds ratio 為 0.60 (95%信賴區間 0.00–8.28); metformin 與 rosiglitazone 合併治療對照 metformin 與 sulfonylurea 合併治療的 odds ratio 為 1.04 (95%信賴區間 0.39–2.86); sulfonylurea 與 metformin 與 rosiglitazone 合併治療對照 sulfonylurea 與 metformin 合併治療之 odds ratio 為 3.15 (95%信賴區間 0.35–150.52); insulin 與 rosiglitazone 合併治療對照 insulin 單獨治療 odds ratio 為 1.63 (95%信賴區間 0.52–6.01)。心衰竭的發生率，在 rosiglitazone 合併 sulfonylurea 或 insulin 時確實有增加的現象。(Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2008; 17: 769–781)

Table 2a. Incidence of CHF serious adverse events with RSG-containing therapies and controls

Treatment regimen	Odds ratio <sup>a</sup> (95% CI)	Events/patients (%)	
		RSG	Control
RSG mono vs. placebo	0.25 (<0.01–4.75)	1/1737 (0.06)	2/792 (0.25)
RSG mono vs. SU/MET mono	0.23 (<0.01–2.14)	1/1127 (0.09)	5/1001 (0.50)
MET + RSG vs. MET mono	0.95 (0.01–75.20)	1/1608 (0.06)	1/1419 (0.07)
MET + RSG vs. MET + SU	0.60 (0.00–8.28)	0/285 (0)	2/294 (0.68)
SU + RSG vs. SU mono	1.04 (0.39–2.86)	11/2505 (0.44)	9/1926 (0.47)
SU + MET + RSG vs. SU + MET	3.15 (0.35–150.52)	5/597 (0.84)	1/310 (0.32)
INS + RSG vs. INS mono	1.63 (0.52–6.01)	11/867 (1.27)	5/663 (0.75)

CHF, congestive heart failure; INS, insulin; MET, metformin; mono, monotherapy; RSG, rosiglitazone; SU, sulfonylurea.

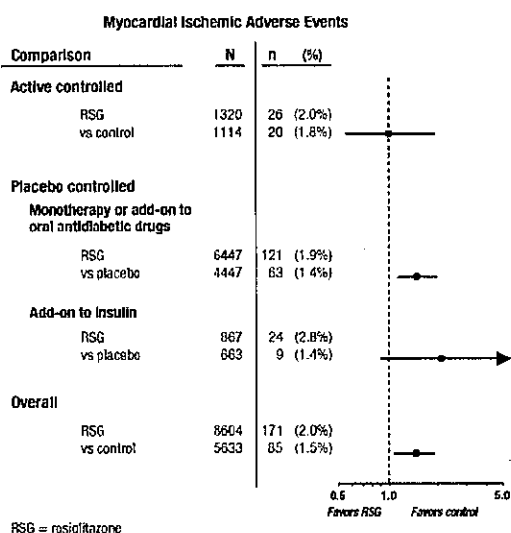
<sup>a</sup>Odds ratios were calculated using an exact logistic regression model, performed separately for data from each treatment comparison, adjusted for duration of exposure and utilizing number of CV risk factors (0, 1, ≥2) as a covariate.

表 1. 使用 rosiglitazone 藥物發生心衰竭嚴重不良事件的風險分析

### 心肌缺血

42 個心肌缺血臨床試驗的整合分析結果如下圖 1，雖然在與其他藥物相比下，接受 rosiglitazone 治療並不會增加心肌缺血的風險(myocardial ischemic adverse events)，但是在與對照組(placebo)的比較下，卻會增加心肌缺血的風險；在與胰島素併用時，雖然沒有達到統計意義，但仍有風險增高的趨勢。整體整合分析下，心肌缺血的風險是提高的。(Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2008; 17: 769–781)

針對心肌缺血事件發生的風險整合分析，接受 rosiglitazone 的發生率是 0.75–1.40% (嚴重不良事件)、1.49–2.77% (所有不良事件)，而對照組為 0.21–2.04% (嚴重不良事件)、0.56–2.38% (所有不良事件)。整合分析的結果如下圖 1，rosiglitazone 心肌缺血事件發生的比率為 2.00%，對照組為 1.53%，風險比率 HR 為 1.30, 95%信賴區間為 1.004–1.69。



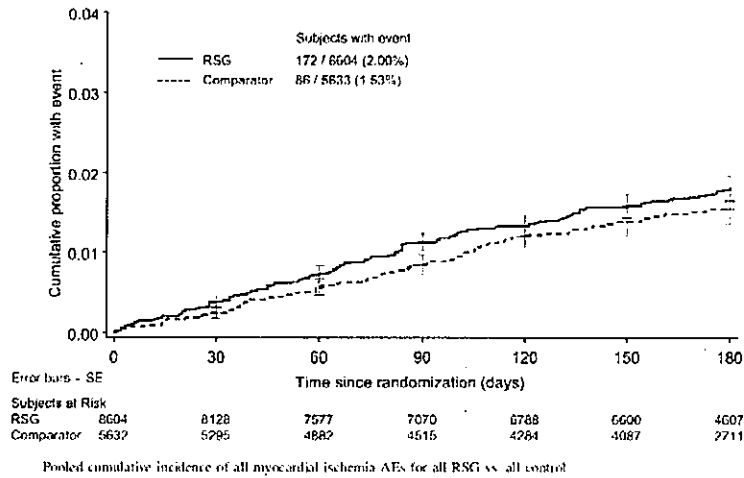


圖 1. 在 42 個臨床試驗的整合分析中，心肌缺血事件勝算比的森林圖(95%信賴區間)。

在大型、長期、前瞻性、隨機分配、有對照組的 rosiglitazone 試驗中的心肌缺血事件：在此整合分析中，分別評估從其他 3 個大型、長期、前瞻性、隨機分配、有對照組的 rosiglitazone 臨床試驗中所得到的資料。這 3 個試驗共納入 14,067 位受試者(含有 rosiglitazone 的治療組 N = 6,311、對照組 N = 7,756)，若以 patient-year 計算，則有 21,803 patient-year 暴露於 rosiglitazone，而有 25,998 patient-year 暴露於對照藥品。每個試驗的追蹤期間皆超過 3 年。ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial, N Engl J Med 2006;355:2427-43.)是 4 到 6 年期的隨機分配、以活性藥物為對照組的試驗，在最近診斷出第 2 型糖尿病且未曾接受藥物治療的受試者中進行。這是一項療效和整體安全性的試驗，設計用以檢視 rosiglitazone 作為第 2 型糖尿病單一治療時，其血糖控制的持久性(N = 1,456)，對照組為 sulfonylurea 單一治療(N = 1,441)及 metformin 單一治療(N = 1,454)。DREAM (以 rosiglitazone 及 ramipril 藥品治療時糖尿病病情減輕評估；已發表的報告 Lancet 2006; 268:1096.)是 3 至 5 年的隨機分配、以安慰劑為對照組的試驗，針對葡萄糖耐受性失調和/或空腹血糖失調的受試者。此研究設計為 2x2 階乘，計畫評估 rosiglitazone 及單獨估計 ramipril (ramipril 是一種血管收縮素轉化酶抑制劑 [ACEI])對病情進展至明確糖尿病的效用。在 DREAM 中，有 2,635 位受試者在含有 rosiglitazone 的治療組，而有 2,634 位受試者在不含 rosiglitazone 的治療組中。RECORD (以心臟結果及控制糖尿病血糖狀況評估 rosiglitazone, Lancet 2009; 373:2125-35.)試驗，目前仍在進行中，為一開放性、6 年期心血管事件結果試驗，針對平均治療期間為 3.75 年的第 2 期糖尿病病人，已發表期中分析結果。RECORD 納入使用 metformin 或 sulfonylurea 單一藥物治療失敗的受試者，這些 metformin 治療失敗的受試者被隨機分配而併用 rosiglitazone 或 sulfonylurea，而 sulfonylurea 治療失敗的受試者則被隨機分配而併用 rosiglitazone 或 metformin。在 RECORD 中，總共有 2,220 位受試者接受併用 rosiglitazone 的療法，而有 2,227 位受試者接受不含 rosiglitazone 併用療法的任一組別中。

ADOPT、DREAM、RECORD 三個大型試驗針對心血管不良事件(MACE)、心肌梗塞 (Myocardial infarction)、致死率(Mortality)的整合分析如圖 2 所示，雖然在 DREAM 的研究中 (RSG+RAM vs RAM)組，心血管不良事件與心肌梗塞雖然有風險增高的趨勢，但是並沒有統計上的顯著意義。並且在 ADOPT 與 RECORD 的大型試驗中並沒有觀察到心血管不良事件、心肌梗塞或致死率增高的趨勢。

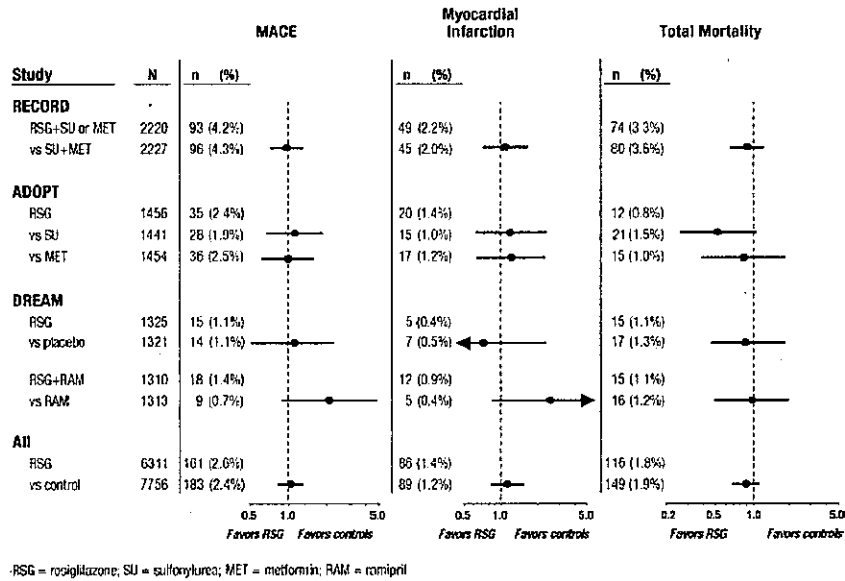


圖 2. rosiglitazone 組與對照組在 MACE (Multiple Adverse Cardiovascular Events: 心肌梗塞、心血管方面的死亡或者中風) 風險、心肌梗塞和總死亡率的風險比率。Lancet 2009; 373:2125-35.

### 美國食品藥物管理局(US FDA)對於心肌缺血事件的評估

美國食品藥物管理局 2010 年針對 52 個臨床試驗，對 rosiglitazone 做了整合分析，更新了 2007 年針對 42 個臨床試驗所做的整合分析。這個分析針對非致命性的心肌梗塞(non-fatal MI)發現一個顯著的風險比為 1.80，其他針對主要的心血管疾病事件(MACE)風險為 1.44、心血管疾病死亡風險為 1.46、所有死亡風險為 1.38、中風的風險為 0.86 (見圖 3)。這最新的整合分析，認為 rosiglitazone 會增加心臟病發作的風險，進一步與安慰劑或非 TZD 的糖尿病藥物相比，有可能會增加心血管疾病死亡的風險和所有死亡的風險。雖然，這些大多數的事件來自於少於 12 個月的臨床試驗的整合分析，並不能呈現 12 個月以上的風險值，但整合分析的結果也說明了在接受 rosiglitazone 治療的第一年，這些心肌梗塞、嚴重的心血管事件確實有增高的現象。

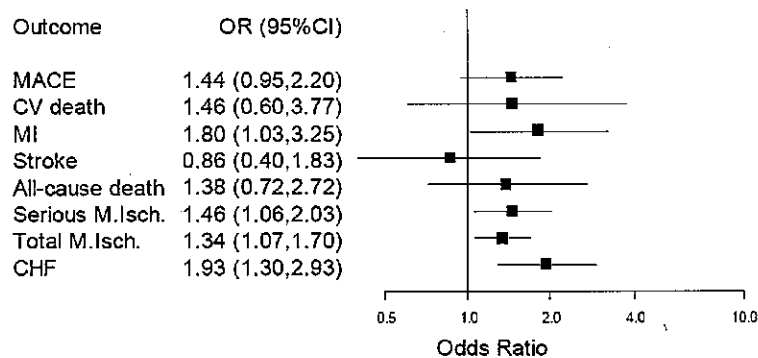


圖 3. FDA 2010 年針對 52 個臨床試驗所做的整合分析

雖然近幾年陸陸續續有大型的、隨機性的、有對照組的 rosiglitazone 心臟血管風險的臨床試驗數據發表 (DREAM、ADOPT、BARI-2D、RECORD)，而整合分析的資料則是針對過去發表的研究。這些爭議也陸陸續續在文獻中、學術間引起爭議與討論。不過 US FDA 認為針對現有最新的分析，並不能排除 rosiglitazone 對於心肌梗塞的風險，也沒有更有利的證據能完全排除此一風險，在缺乏更進一步的有利證據下，US FDA 建議應於仿單內加註警語，以提醒醫護人員與病人相關的風險資訊，限制藥物的使用，並執行嚴格的藥品上市後風險評估暨管控計畫。

Outcome	2007, 42 trials	2010, 52 trials
	N=14237 OR (95% CI)	N=16995 OR (95% CI)
MACE	1.2 (0.8,1.9)	1.4 (0.9,2.2)
CV death	1.7 (0.7,5)	1.5 (0.6,3.8)
MI	1.5 (0.9,2.7)	1.8 (1.0,3.3)
Stroke	0.6 (0.2,1.2)	0.9 (0.4,1.8)
All-cause death	1.7 (0.8,4)	1.4 (0.7,2.7)
Serious M.lsch.	1.4 (1.0,2.1)	1.5 (1.1,2.0)
Total M.lsch.	1.4 (1.1,1.8)	1.3 (1.1,1.7)
CHF	-	1.9 (1.3,2.9)

表 2. FDA 2007 年與 2010 年針對 rosiglitazone 的心血管風險所做的整合分析

### 水腫

讓水腫的病人使用 rosiglitazone 時應小心。在一個針對健康志願者的臨床試驗中，在 8 週內每天服用 8 mg 的 rosiglitazone，相較於安慰劑組，血漿體積的中位數有明顯增加。

thiazolidinedione 類藥品(包括 rosiglitazone)可能造成體液滯留而導致鬱血性心臟衰竭，或使鬱血性心臟衰竭病情惡化。因此讓具有心臟衰竭風險的病人使用 rosiglitazone 時應小心。應監測病人是否出現心臟衰竭的徵兆和症狀。

針對患有第 2 型糖尿病病人、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。

### 體重增加

單獨使用 rosiglitazone 或與其他降血糖藥物併用時都曾出現劑量相關的體重增加。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。

於上市後單獨使用 rosiglitazone 或併用其他降血糖藥品時，曾經有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。出現此類增加的病人應該評估是否有體液滯留或其他體液相關的不良事件，如過度水腫及鬱血性心臟衰竭等。

### 肝臟方面的影響

開始接受 rosiglitazone 治療前，應建議醫師監測病人的肝臟酵素濃度。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。若病人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 rosiglitazone 治療。基礎值與治療期間肝臟酵素濃度稍微上升的病人(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人開始或持續接受 rosiglitazone 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 rosiglitazone 治療的病人其 ALT 濃度在任何時候上升到 > 3 倍正常值上限，則應儘快重新檢測其肝臟酵素濃度。若 ALT 濃度維持 > 3 倍正常值上限，應中斷 rosiglitazone 治療。

若任何病人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，應檢測其肝臟酵素濃度。是否繼續讓病人接受 rosiglitazone 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。

### 黃斑水腫

有些糖尿病人使用 rosiglitazone 或其他 thiazolidinedione 類的藥品時，在上市後曾經通報過出現黃斑水腫。有些病人出現視力模糊或視力減退的情形，但是有些病人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。大部分病人在診斷出黃斑水腫時就已經有周邊水腫的現象。有些病人在停用 thiazolidinedione 類藥品後黃斑水腫的情況即改善。根據美國糖尿病協會所訂的照護標準，糖尿病病人應該定期接受眼科醫師的檢查。此外，不管病人正在使用什麼藥物，或有其他體檢發現，都應將任何通報視力症狀的糖尿病人快速轉介至眼科醫師就診。

### 低血糖

接受 rosiglitazone 治療的病人，使用含 sulfonylurea 或 insulin 的複方製劑時，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。

### 骨骼健康

在一個四到六年的血糖控制試驗中(J Clin Endocrinol Metab, August 2009, 94 (8):2792 – 2798)，給予新近診斷第 2 型糖尿病的病人單一療法，發現使用 rosiglitazone 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)glyburide/ glibenclamide (3.5%，1.3 人/100 patient years)來得高。大部分使用 rosiglitazone 的女性骨折部位在上臂、手和腳。因此在照護使用 rosiglitazone 的病人(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。

### 懷孕與授乳

懷孕分類等級：C

rosiglitazone 已有報導指出會穿過人類胎盤並且在胎兒之組織被偵測到。

目前並不確知 rosiglitazone 在授乳期間是否會分泌進入人類的乳汁。

目前並無足夠的資料支持在人類懷孕或授乳期間使用 rosiglitazone 的做法。對糖尿病病人，懷孕或授乳期間通常都是建議使用胰島素。只有在潛在效益超越胎兒或嬰幼兒可能面臨之風險的情況下，才可以使用 rosiglitazone。

### 分娩及生產

目前並不確知 rosiglitazone 對人類之分娩及生產的影響。

## 柒、問答集

### ➤ 含 rosiglitazone 成分藥品可能引起的嚴重副作用包括有哪些？

#### 出現心臟衰竭或心臟衰竭惡化

- 含 rosiglitazone 成分藥品可能會導致您的身體留住過多的水份(體液滯留)，導致腫脹(水腫)及體重增加。體液過多可能會讓特定心臟問題惡化或導致心臟衰竭。心臟衰竭代表您心臟輸出的血液量不夠。
- 如果您有罹患嚴重心臟衰竭，您不可以服用本藥品。
- 如果您有心臟衰竭的症狀(如：呼吸急促或水腫)，即使這些症狀不嚴重，您可能也不適合服用本藥品。

如果您有下列任何情況，請立即聯絡醫師：

- 水腫或體液滯留，特別是腳踝或小腿
- 呼吸急促或呼吸困難，特別是您平躺時
- 體重異常快速增加
- 異常疲累

#### 其他心臟問題

含 rosiglitazone 成分藥品可能會導致流到心臟的血液量降低，而增加心臟問題的風險。包括可能增加心臟相關的胸痛(心絞痛)或「心臟病發作」(心肌梗塞)的風險。將本藥品與胰島素或硝酸鹽類藥品併用的人，出現此類問題的風險似乎比較高。大部分使用胰島素或硝酸鹽類藥品的人，不應該同時服用本藥品。

- 如果您出現胸痛或感覺胸部有壓力，不管您正在服用的是哪一種糖尿病藥品，都請立即就醫。
- 糖尿病病人出現心臟問題的風險較高。請務必與醫師配合，控制其他情況，如：高血壓或高膽固醇。

### ➤ 含 rosiglitazone 成分藥品是什麼？



含rosiglitazone成分藥品是一種治療成年第2型(「成年期發病型」或「非胰島素依賴型」)糖尿病(「高血糖」)病人的處方藥，可搭配飲食與運動，來協助控制高血糖的情況，可單獨使用或與其他糖尿病藥品併用，能讓您的身體增加對胰島素的敏感性，不會使您的身體製造更多胰島素。

- 要讓本藥品達到最佳效果，您必須運動、減去多餘的體重，並遵照醫師給予的飲食建議。
- 本藥品針對18歲以下兒童進行的研究尚且不足，因此無法得知用於兒童的安全性和有效性。
- 本藥品不適用第1型糖尿病病人或用於治療糖尿病酮酸中毒的急症。

➤ **誰不應該服用含rosiglitazone成分藥品？**

有心臟衰竭的病人不應該服用含rosiglitazone成分藥品。

➤ **服用含rosiglitazone成分藥品前，我應該詢問醫師哪些資訊？**

開始服用含rosiglitazone成分藥品前，請詢問醫師有關糖尿病的用藥選擇，以及對您個人而言可預期的效益及可能風險。

➤ **服用含rosiglitazone成分藥品前，請告知醫師您所有的醫療情況，包括您是否有：**

- 心臟方面的問題或心臟衰竭。
- 第1型(「幼年型」)糖尿病或糖尿病酮酸中毒。這些情況應使用胰島素治療。
- 糖尿病引起的黃斑部水腫眼疾(眼底水腫)。
- 有肝臟問題。醫師應該在您開始服用本藥品前以及接受治療期間視需要為您驗血，檢查您的肝臟功能。
- 懷孕或打算懷孕。懷孕期間不應使用本藥品。目前未知本藥品是否會傷害未出生的幼兒。您應該跟醫師討論懷孕期間控制您的糖尿病病情的最佳方式。如果您是月經不規則的更年期前婦女(即「尚未停經」)，本藥品可能會增加您懷孕的機率。請跟醫師討論服用本藥品期間的避孕措施。如果您在服用本藥品期間懷孕了，請立即告知醫師。
- 正在餵母乳或打算餵母乳。本藥品是否會進入乳汁目前未知。餵母乳期間不應服用本藥品。
- 請告知醫師您正在服用的所有藥物，包括處方藥及非處方藥、維他命或中草藥保健食品。本藥品與其他特定藥品併用時會發生交互作用，可能會導致嚴重的副作用，包括高血壓或低血糖或心臟方面的問題。如果您服用下列藥品，尤其要告知醫師：
  1. 胰島素。
  2. 任何治療高血壓、高膽固醇或心臟衰竭，或預防心臟病或中風的藥物。

清楚您自己服用的藥物。將之列表，並在您開始服用新藥物前，拿給醫師及藥師看。醫師或藥師會告訴您本藥品是否可以與其他藥物併用。

➤ **我應該如何服用含rosiglitazone成分藥品？**

- 確實按照處方服用含rosiglitazone成分藥品。醫師會告訴您應該服用的數量和頻率。通常初始每日劑量為4毫克、一天服用1次，或者每次2毫克、一天服用2次。醫師可能需要調整您的劑量，直到血糖獲得較佳控制為止。
- 本藥品可單獨開立或與其他糖尿病藥品一併開立。視您的血糖控制效果而定。
- 本藥品可於飯後或飯前服用，不受飲食影響。
- 可能需要2週，本藥品才會開始發揮降血糖的作用。可能需要2至3個月才能看見血糖值完全獲得控制的效果。
- 不要因為忘記吃藥，而服用額外的藥粒。只要在下次服藥的時間，記得服用原本的劑量。
- 服用過量的本藥品時，請立即聯絡醫師或毒物管制中心。
- 請按照醫師指示，定期測量您的血糖。

- 飲食與運動有助於您的身體更妥善利用體內血糖。在服用本藥品期間，遵循建議的飲食、減去多餘的體重、以及定期運動是很重要。
- 醫師應該在您開始服用本藥品前以及接受治療期間，視需要為您驗血檢查肝臟功能。醫師也應該定期檢查您的血糖值(如：「Hb<sub>A1C</sub>」)，監測您對於治療的反應。

➤ **含rosiglitazone成分藥品有哪些可能的副作用？**

含rosiglitazone成分藥品可能引起的嚴重副作用包括：

- 出現心臟衰竭或心臟衰竭惡化。
- 其他心臟問題。本藥品可能會導致流到心臟的血液量降低而增加心臟問題的風險。包括可能增加心臟相關胸痛(心絞痛)或「心臟病」(心肌梗塞)的風險。
- 腫脹(水腫)。本藥品可能導致體液滯留而引起水腫。
- 體重增加。本藥品可能導致體液滯留或體脂肪增多，而引起體重增加。體重增加對於有特定情況(包括心臟方面問題)的人而言可能是嚴重的問題。
- 肝臟問題。服用本藥品期間，正常的肝功能是很重要的。醫師應該在您開始服用前以及接受治療期間視需要為您驗血，檢查您的肝功能。如果您有下列無法解釋的症狀，請立即聯絡醫師：
  - ◇ 噁心或嘔吐。
  - ◇ 胃痛
  - ◇ 異常或無故疲累
  - ◇ 食慾不佳
  - ◇ 尿液暗沈
  - ◇ 皮膚或眼白發黃
- 黃斑部水腫(一種糖尿病引起的眼疾，症狀是眼底水腫)。如果您的視力出現任何變化，請立即聯絡醫師；醫師應定期檢查您的眼睛。在一些罕見案例中，有些人曾在服用含rosiglitazone成分藥品期間，因為眼底水腫而出現視力方面的變化。
- 骨折(骨頭斷裂)，常見於婦女的雙手、上臂或足部。請諮詢醫師如何進行骨骼保健。
- 紅血球數量減少(貧血)。
- 血糖過低(低血糖)。眩暈、頭昏、顫抖或飢餓可能即表示您的血糖過低。如果您正餐沒吃、使用其他降血糖的藥品或有特定醫療問題，也可能發生這種情況。如果低血糖濃度對您造成困擾，請聯絡醫師。
- 排卵(女性卵巢釋放卵子)導致懷孕。月經不規則的更年期前婦女可能出現排卵現象，因而增加懷孕的可能性。請參見「服用含rosiglitazone成分藥品前，請告知醫師您所有的醫療情況。」

含rosiglitazone成分藥品通報過的常見的副作用還包括類流感症狀及頭痛。

有關副作用的治療建議，請聯絡醫師。您可以將藥物不良反應通報給全國藥物不良反應通報中心，藥物不良反應通報專線02-2396-0100，網站：<http://adr.doh.gov.tw>。

➤ **我應該如何存放含rosiglitazone成分藥品？**

- 將藥品存放在攝氏15°至30°C(華氏59°至86°F)的室溫間。請收藏在原包裝內。
- 安全起見，請丟棄已過期或不再需要使用的藥品。
- 請將本藥品與其他所有藥品放在小孩拿不到的地方。

➤ **含rosiglitazone成分藥品的一般資訊**

藥品有時候會基於特定目的，使用於藥物指南未提到的適應症。但是本藥品的治療，不得使用於仿單上未列入的適應症。勿將本藥品拿給他人使用，即使對方的症狀與您相同。都可能因而受到傷害。

**捌、評估使用工具**

篩檢表的使用在於協助臨床醫師與病人，針對處方 rosiglitazone 時需要注意的事項，請臨床人員務必逐項篩檢、評估。請務必與臨床醫護人員詳細討論使用藥品的必要性，以期篩選適宜使用 rosiglitazone 的病人，減低病人暴露於風險之中的可能性。

#### 玖、各國衛生單位對於含 rosiglitazone 成分藥品使用的規定

在歐盟，EMA 宣布暫停任何含有 rosiglitazone 成分的藥品使用，因此，EMA 建議歐洲的醫師應對正在使用這些藥品的病人提供合適的替代治療方案。EMA 也說明該項決定會持續進行，直到有說服力的數據證明這類藥品對於特定病人族群的好處大於風險。

在美國，任何含有 rosiglitazone 成分的藥品仍可繼續使用，但須在仿單上加註安全性資料與使用限制。US FDA 也要求藥商執行上市後藥品風險評估暨管控計畫，藥局不能再販售此藥品，所有病人所需之藥品均由醫院直接提供，此外開立處方醫師與調劑藥師均需登錄，供隨時追蹤病人用藥情形及其他措施來確保藥物的使用安全。

在臺灣，衛生署於 99 年 10 月 14 日公告限制含 rosiglitazone 成分藥品僅能使用於「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」之治療，並做出下列限制使用措施（1）不建議使用於缺血性心臟病之病人。（2）不建議使用於心臟衰竭症狀之病人。（3）禁止心臟衰竭狀態第 III 級或第 IV 級的病人使用本藥品；並進一步要求藥商執行風險管控計畫並隨時回報使用情形。

