歐欣尼®膜衣錠　12.5 毫克/15 毫克　衛部藥輸字第 026681 號
12.5 毫克/30 毫克　衛部藥輸字第 026682 號
25 毫克/15 毫克　衛部藥輸字第 026953 號
25 毫克/30 毫克　衛部藥輸字第 026683 號

Oseni Tabelts 12.5mg/15 mg、12.5mg/30mg、25mg/15mg & 25mg/30mg (alogliptin 與 pioglitazone)　　初版日期：201612

警語：鬱血性心臟衰竭
Thiazolidinediones 類藥物 (包括 pioglitazone，Oseni 的成分之一) 會導致部分患者發生鬱血性心臟衰竭，或使症狀惡化【參見*警語及注意事項(5.1)*】。
開始 Oseni 治療及增加劑量後，應密切監測患者是否出現心臟衰竭的表徵及症狀 (例如體重快速大幅增加、呼吸困難、水腫)。如果發生心臟衰竭，應依據現行的標準照護適當處置，且必須考慮停用 Oseni 內含的 pioglitazone 或降低劑量。【參見*警語及注意事項 (5.1)*】
Oseni 不建議用於有症狀的心臟衰竭患者。【參見*警語及注意事項 (5.1)*】
Oseni 禁用於確診為紐約心臟學會 (NYHA)第 III 級或第 IV 級心臟衰竭的患者【參見*禁忌(4)、警語及注意事項 (5.1)*】。

1 適應症及用法
1.1 單一療法與合併療法
Oseni(alogliptin/pioglitazone)可用於以下狀況之成年第二型糖尿病治療：
(1) 使用alogliptin單方每日25mg 或pioglitazone單方每日30mg治療仍控制血糖不佳者。
(2) 與metformin併用，本品適用於已使用alogliptin每日25mg加上metformin(使用劑量≧每日1500mg或已達最高耐受劑量)治療仍控制血糖不佳者、或已使用pioglitazone每日15mg或30mg加上metformin(使用劑量≧每日1500mg或已達最高耐受劑量) 治療仍控制血糖不佳者。
(3) 已使用alogliptin以及pioglitazone 控制良好的患者，可與本藥品互換使用。

【參見*臨床試驗 (14)*】。
1.2 使用限制
Oseni不適用於第一型糖尿病或糖尿病酮酸血症的患者，因為不會產生療效。
用於肝病患者必須謹慎【參見*警語及注意事項 (5.4)*】。

2 用法用量
2.1 適用於所有患者的建議
不建議本藥品不同劑量組合的轉換或合併使用，且不能以2錠12.5mg/15mg做為1錠25mg/30mg使用
Oseni應每日一次，隨餐或空腹後服用。必須整錠吞服，不可剝開。
Oseni的建議劑量 (alogliptin與pioglitazone)為：
- 已使用 alogliptin 單方每日 25mg 治療，仍需控制血糖的患者，劑量為25mg/15mg 或 25 mg/30 mg。
- 已使用 pioglitazone 每日 30mg 單方治療，仍需控制血糖的患者，劑量為 25 mg/30 mg。
- 已使用 alogliptin 每日 25mg 加上 metformin(使用劑量≧每日 1500mg 或已達最高耐受劑量)治療，仍需控制血糖的患者，可使用 metformin 合併 Oseni 25mg/15mg 或 25 mg/30 mg。
- 已使用 pioglitazone 每日 15mg 加上 metformin (使用劑量≧每日 1500mg 或已達最高耐受劑量)治療，仍需控制血糖的患者，可使用 metformin 合併 Oseni 25 mg/15 mg
- 已使用 pioglitazone 每日 30mg 加上 metformin(使用劑量≧每日 1500mg 或已達最高耐受劑量)治療，仍需控制血糖的患者，可使用 metformin 合併 Oseni 25 mg/30 mg。
- 併用 alogliptin 與 pioglitazone 而改用 Oseni 的患者，依目前 alogliptin 與 pioglitazone 的劑量施用。

可根據血紅素A1c所顯示的血糖反應，調整Oseni 劑量，最高為每日一次25 mg/30 mg。
開始Oseni治療或增加劑量後，應密切監測患者是否出現與pioglitazone類似的體液滯留不良反應(例如體重增加、水腫，以及鬱血性心臟衰竭的表徵及症狀)【參見*加框警語、警語及注意事項 (5.1)*】。
2.2 腎功能不全患者
輕度腎功能不全的患者(肌酸酐廓清率[CrCl]≥60 mL/min)，不需調整Oseni劑量。
Oseni用於中度腎功能不全的患者 (肌酸酐廓清率≥ 30至< 60 mL/min)，劑量為12.5 mg/15 mg或12.5 mg/30 mg每日一次。
Oseni 不建議用於重度腎功能不全或末期腎病患者【參見特定族群使用(8.6)、*臨床藥理學(12.3)*】。這些患者應依個別的需求，併用 pioglitazone 與 alogliptin 6.25mg，每日一次。
由於需要根據腎功能調整劑量，因此建議先評估腎功能再開始 Oseni 治療，隨後也應定期評估。
2.3 併用 CYP2C8 強效抑制劑
併用CYP2C8強效抑制劑pioglitazone與gemfibrozil，會使pioglitazone曝露量增加約3倍。因此，併用 gemfibrozil或其他CYP2C8強效抑制劑時，Oseni的每日最大建議劑量為25 mg/15 mg【參見*藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)*】。

3 劑型與劑量
- 25 mg/15 mg 錠劑為黃色、圓形、雙凸膜衣錠，單側有「A/P」與「25/15」刻印。
- 25 mg/30 mg 錠劑為桃紅色、圓形、雙凸膜衣錠，單側有「A/P」與「25/30」刻印。
- 12.5 mg/15 mg 錠劑為淺黃色、圓形、雙凸膜衣錠，單側有「A/P」與「12.5/15」刻印。
- 12.5 mg/30 mg 錠劑為淺桃紅色、圓形、雙凸膜衣錠，單側有「A/P」與「12.5/30」刻印。

4 禁忌
對Oseni的成分alogliptin或pioglitazone曾有嚴重過敏反應的病史，如急性過敏、血管水腫或嚴重皮膚不良反應。
不可用於 NYHA 第III級或第IV級心臟衰竭的患者【參見*加框警語*】。

5 警語及注意事項
5.1 鬱血性心臟衰竭
於具有心臟衰竭風險的病患開始使用 OSENI 治療前應考量其風險與利益，如患有心臟衰竭病史及腎功能損害病史以及於治療期間觀察到心臟衰竭的徵候及症狀的病患。應告知患者心臟衰竭相關的特徵性症狀，且應責成立即告知發生這些症狀。如果發展為心臟衰竭，應根據目前的醫療標準來評估處理並考慮停止 OSENI 的治療。
Alogliptin
在 EXAMINE 試驗中收入最近患有急性冠狀動脈症狀的第二型糖尿病患者，其中 106（3.9%）位以 alogliptin 治療的病患和 89（3.3%）位以安慰劑治療的患者因充血性心臟衰竭住院。
Pioglitazone
正如其他Thiazolidinediones類藥物，單獨使用pioglitazone或併用其他糖尿病藥物時，可能造成劑量相關的體液滯留，其中又以併用胰島素的發生率最高。體液滯留可能導致鬱血性心臟病，或使症狀惡化。應密切監測患者是否出現鬱血性心臟病的表徵及症狀。以pioglitazone治療第二型糖尿病且伴有收縮性心臟衰竭(紐約心臟協會第二級)的病患時，一開始應給予最低的pioglitazone有效劑量，如果劑量需逐步增加，最好治療數月後再逐漸增加劑量，同時應小心監測患者的體重增加情形、水腫或充血性心臟衰竭惡化的徵象及症狀【參見*加框警語、禁忌(4)、不良反應 (6.1)*】。
5.2 胰臟炎
於上市後及隨機分配的臨床試驗中有發生急性胰臟炎的報告。在第二型糖尿病患者的血糖控制試驗，以alogliptin 25毫克治療組中有6位患者（0.2%）以及於活性藥物對照藥物或安慰劑治療組中有2位患者（<0.1%）發生急性胰腺炎的報告。在EXAMINE試驗（具第二型糖尿病和心血管（CV）高風險患者的心血管預後試驗）以alogliptin治療組中有10位患者（0.4%）以及安慰劑治療組中有7位患者（0.3%）發生急性胰腺炎的報告。
目前尚不清楚對於有胰臟炎病史的患者，Oseni是否會增加胰臟炎的風險。
開始服用Oseni之後，應密切監測患者胰臟炎的表徵及症狀。若疑似出現胰臟炎，應立即停用Oseni，並開始適當的臨床治療。
5.3 過敏反應
接受alogliptin治療的患者，曾有嚴重過敏反應的上市後報告。包括急性過敏、血管水腫，以及 Stevens-Johnson症候群等嚴重皮膚不良反應。若疑似出現嚴重過敏反應，應立即停用Oseni，評估其他潛在原因，並改用其他藥物治療糖尿病【參見*不良反應(6.3)*】。患者若曾使用其他類DPP-4抑制劑而發生血管水腫，使用Oseni時必須謹慎，因為目前尚不清楚Oseni用於此類患者，是否容易造成血管水腫。
5.4 對肝臟的影響
服用 pioglitazone 或 alogliptin 的患者，曾有致命及非致命的肝衰竭上市後報告，然而報告的資訊不足，因此無法確定可能的原因【參見*不良反應(6.3)*】。在第二型糖尿病患者的血糖控制試驗，曾報告有 1.3 %以 alogliptin 25 毫克治療組及 1.7%以活性成分對照藥物或安慰劑治療的患者其血清丙胺酸轉胺酶(ALT)升高至大於正常值上限(ULN) 3 倍以上。在 EXAMINE 試驗（具第二型糖尿病和心血管（CV）高風險患者的心血管預後試驗），有 2.4% alogliptin 治療組及 1.8%以活性藥物對照藥物或安慰劑治療的患者其血清丙胺酸轉氨酶（ALT）上升高達正常上限（ULN）三倍。
第二型糖尿病患者可能有脂肪肝，或心臟病引發鬱血性心臟衰竭，兩者皆可能造成肝功能檢驗異常，此外也可能有其他形式的肝臟疾病，其中許多都可以治療或控制。因此，Oseni 治療開始之前，建議先進行肝功能檢驗，包括丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天門冬胺酸轉胺酶 (AST)、鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)和總膽紅素。對於肝臟檢驗異常的患者，使用 Oseni必須謹慎。
倦怠、厭食、右上腹部不適、深色尿液、黃疸等，可能為肝臟受損症狀，應儘快進行肝功能檢測。臨床上若發現患者肝功能檢驗異常 (ALT超過參考值上限3倍)，應暫停Oseni，並瞭解可能的原因。在未發現其他可能造成肝功能檢驗異常的成因之前，不應重新使用 Oseni。
5.5 水腫
Pioglitazone
在對照臨床試驗中，pioglitazone治療組發生水腫的比例高於安慰劑組，且與劑量相關【參見*不良反應(6.1)*】。上市後通報中曾有新的案例，或原有的水腫惡化。
Oseni用於水腫的患者，必須謹慎。由於thiazolidinediones類藥物(包括pioglitazone)可能造成體液滯留，而導致鬱血性心臟衰竭或使症狀惡化，因此Oseni用於有鬱血性心臟衰竭風險的患者，必須謹慎。接受Oseni治療的患者，應密切監測是否出現鬱血性心臟病的表徵及症狀【參見*加框警語、警語及注意事項 (5.1)、患者諮詢資訊 (17.1)*】。
5.6 體重增加：
Pioglitazone不論是單獨使用或與其他降血糖藥物合併使用，患者的體重會隨Pioglitazon®劑量的增加而上升(請參照表1)。目前尚不清楚有關體重上升的機轉，但有可能與體液滯留和脂肪堆積相關。

表1 ACTOS® 雙盲臨床試驗期間-體重相對於基準點之變化					
		對照組(安慰劑)	Pioglitazone 15 mg	Pioglitazone 30 mg	Pioglitazone 45 mg
		中位點 (25th/75th 分段值)	中位點 (25th/75th 分段值)	中位點 (25th/75th 分段值)	中位點 (25th/75th 分段值)
單獨療法		-1.4 (-2.7/00) n=256	0.9 (-0.5/3.4) n=79	1.0 (-0.9/3.4) n=188	2.6 (0.2/5.4) n=79
合併療法	Sulfonylurea	-0.5 (-1.8/0.7) n=187	2.0 (0.2/3.2) n=183	3.1 (1.1/5.4) n=528	4.1 (1.8/7.3) n=333
	Metformin	-1.4 (-3.2/0.3) n=160	N/A	0.9 (-0.3/3.2) n=567	1.8 (-0.9/5.0) n=407
	Insulin	0.2 (-1.4/1.4) n=182	2.3 (0.5/4.3) n=190	3.3 (0.9/6.3) n=522	4.1 (1.4/6.8) n=338

5.7 骨折
Pioglitazone
在前瞻性pioglitazone大血管事件臨床試驗(PROspective pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events, PROactive) 中，5238名第二型糖尿病、有大血管病史的患者在標準治療以外，隨機分配接受pioglitazone劑量強制調整至每日最高45 mg (N=2605)或安慰劑 (N=2633)治療。平均 34.5個月的追蹤期間，使用pioglitazone的女性患者，骨折發生率為5.1% (44/870)，安慰劑組為2.5% (23/905)。第一年的治療後可觀察到差異，並在試驗期間持續存在。女性患者的骨折，大多為下肢和上肢遠端的非脊椎骨折。相較於安慰劑組(2.1%)，pioglitazone治療組的男性患者，骨折發生率並未增加(1.7%)。使用pioglitazone時，應考慮患者(尤其是女性)骨折的風險，並依據現行的標準照護，定期評估患者的骨骼健康。
5.8 膀胱腫瘤
Pioglitazone
為期兩年的致癌性試驗中，在雄性大鼠的膀胱有發現腫瘤【參見*非臨床毒理學(13.1)*】。在為期3年的兩項試驗中，比較pioglitazone和安慰劑或glyburide，結果pioglitazone治療組有16/3656人(0.44%) 出現膀胱癌，未服用pioglitazone的組別為5/3679 (0.14%)。若排除服用試驗藥物未滿一年即診斷為膀胱癌的患者，則pioglitazone治療組的膀胱癌患者有6例(0.16%)，安慰劑組有2例(0.05%)。
一項為期10年的進行中觀察世代研究，其5年期中報告發現，接受pioglitazone治療組相較於未使用的受試者，膀胱癌的風險增加但未達統計差異(HR 1.2 [95% CI 0.9–1.5])。若與從未服用pioglitazone 的受試者相比較，pioglitazone治療12個月以上的風險提高(HR 1.4 [95% CI 0.9–2.1])，治療24個月以上則有統計顯著的增加(HR 1.4 [95% CI 1.03–2.0])。此試驗之期中分析結果顯示，服用pioglitazone超過12個月後，在任何時間點(年)罹患膀胱癌的相對風險增加40%，相當之絕對值為每1萬人中增加 3例(由每1萬人中約有7例[未使用pioglitazone]，增加至每1萬人中約有10例 [使用pioglitazone])。
現有資料不足以判定pioglitazone是否為泌尿道膀胱癌之促癌因子。因此，pioglitazone不適用於進行性膀胱癌患者；曾有膀胱癌病史的患者，則應權衡pioglitazone控制血糖的效益與癌症復發的未知風險。
5.9 併用已知可引起低血糖的藥物
已知胰島素或磺醯尿素(sulfonylureas)等胰島素分泌促進劑可引起低血糖，因此與Oseni併用時，胰島素或胰島素分泌促進劑的劑量可能需要降低，以減少低血糖的風險。
5.10 黃斑部水腫
Pioglitazone
根據糖尿病患者使用pioglitazone或另一種thiazolidinedione類藥物的上市後經驗，曾發生黃斑部水腫的問題。有些患者出現視力模糊或視力減弱的情況，有些則是透過定期眼科檢查而發現。
診斷出黃斑部水腫時，大部分患者都有周邊水腫的現象。有些患者停用thiazolidinedione後，黃斑部水腫的問題獲得改善。
依據現行的標準照護，糖尿病患者應定期接受眼科醫師檢查。糖尿病患者一旦出現任何視力方面的症狀，應立即轉介至眼科醫師，無論患者原本使用何種藥物或是否有其他理學檢查發現【參見*不良反應(6.1)*】。
5.11 排卵：
Pioglitazone
如同其他thiazolidinediones類藥物，pioglitazone治療可能導致部分具胰島素阻抗而不排卵的停經前女性，重新開始排卵。因此患者在服用Oseni期間的懷孕風險可能升高【參見*特定族群使用(8.1)*】。目前尚無臨床試驗探討此影響，因此發生率不明。建議停經前已無排卵的女性，在接受Oseni治療期間採取適當的避孕措施。
5.12 重度和不良於行的關節痛
目前已有患者服用 DPP-4 抑製劑發生嚴重和不良於行的關節痛的上市後報告。症狀發作時間自起始藥物治療後一天至數年。患者停藥後則可緩解症狀。部分患者於重新啟用相同的藥物或不同的 DPP-4 抑製劑時會發生症狀復發。需考慮 DPP-4 抑製劑為導致嚴重的關節疼痛可能的原因之一，並且適時停止藥物治療。
5.13 血液：
Pioglitazone 可能造成血紅素及血球比容的降低。在安慰劑對照的臨床試驗中，Pioglitazone 治療的患者，其血紅素平均降低2%~4%，而安慰劑族則為-1%~1%。這樣的改變主要發生在治療的前 4~12 週，其後維持穩定。此改變可能和血漿體積增加有關，與任何顯著的血液臨床效應罕有關連。(請參照【實驗室異常反應(6.2)】。
5.14 大血管結果
目前尚無臨床試驗可提出決定性的證據，證實Oseni或其他抗糖尿病藥物可降低大血管風險。

6 不良反應
以下嚴重的不良反應敘述於之後章節或仿單的其他章節
- 胰臟炎[參考警語及注意事項(5.1)]
- 心臟衰竭[參考警語及注意事項(5. 2)].
- 過敏反應[參考警語及注意事項(5. 3)]
- 對肝臟的影響[參考警語及注意事項(5.4)]

6.1 臨床試驗
由於各項臨床試驗的條件差異很大，一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率，並不能與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，也未必反映臨床實務的不良反應發生率。
Alogliptin 與 Pioglitazone
超過1500名第二型糖尿病患者，在4項大型隨機分配、雙盲對照臨床試驗中接受alogliptin併用 pioglitazone治療：接受Oseni治療的平均時間為29週，100人以上治療超過1年。本試驗包含 2 項為期 16 至 26 週的安慰劑對照試驗，以及 2 項為期 26 與 52 週的有效藥物對照試驗。Oseni 組中，糖尿病的平均時間約 6 年，平均身體質量指數 (BMI) 為 31 kg/m² (54%的患者 BMI ≥30 kg/m²)，平均年齡為 54 歲 (16% 的患者 ≥65 歲)。
在這 4 項對照臨床試驗的匯集分析中，Oseni 治療組不良事件總發生率為 65%，安慰劑組 57%。Oseni 治療組中，患者因不良事件而退出試驗的比例為 2.5%，安慰劑組 2.0%，pioglitazone 組 3.7%，alogliptin 組1.3%。
Oseni治療組發生率 ≥4% 且高於 alogliptin、pioglitazone、安慰劑的不良反應，如*表 2 所示*。

表 2：Oseni 治療組發生率 ≥4%且高於 alogliptin、pioglitazone、安慰劑的不良反應				
	患者人數 (%)			
	Oseni*	Alogliptin†	Pioglitazone‡	安慰劑
	N=1533	N=446	N=949	N=153
鼻咽炎	75 (4.9)	21 (4.7)	37 (3.9)	6 (3.9)
背痛	64 (4.2)	9 (2.0)	32 (3.4)	5 (3.3)
上呼吸道感染	63 (4.1)	19 (4.3)	26 (2.7)	5 (3.3)

**Oseni-包括接受 alogliptin 25 mg 與 12.5 mg，併用 pioglitazone 15 mg、30 mg、45 mg 治療患者的合併資料
†Alogliptin-包括接受 alogliptin 25 mg 與 12.5 mg 治療患者的合併資料
‡Pioglitazone-包括接受 pioglitazone 15 mg、30 mg、45 mg 治療患者的合併資料

Alogliptin 做為 thiazolidinedione 的附加療法
此外，26週的雙盲安慰劑對照試驗，針對thiazolidinedione單一療法或併用metformin或磺醯尿素而血糖控制不佳的患者，以alogliptin或安慰劑做為附加藥物；發生率≥ 5% 且高於安慰劑組的不良反應是流感 (alogliptin 5.5%，安慰劑4.1%)。
低血糖
26週安慰劑對照、多因子試驗，比較alogliptin 併用pioglitazone加入metformin 的背景治療後，alogliptin 25 mg加上pioglitazone 15 mg、30 mg或45 mg治療組的低血糖發生率分別是0.8%、0%、3.8%；alogliptin 25 mg 是2.3%；pioglitazone 15 mg、30 mg、45 mg分別是4.7%、0.8%、0.8%；安慰劑是0.8%。
為期26週的有效藥物對照、雙盲試驗，比較alogliptin單一療法、pioglitazone單一療法、alogliptin併用 pioglitazone治療飲食及運動血糖控制不佳的患者，alogliptin 25 mg + pioglitazone 30 mg的低血糖發生率為3%，alogliptin 25 mg為0.6%，pioglitazone 30 mg為1.8%。
為期52週的有效藥物對照、雙盲試驗，針對已併用pioglitazone 30 mg 及metformin的患者，比較附加 alogliptin相較於pioglitazone劑量從30 mg遞增至45 mg + metformin的安全性，alogliptin 25mg + pioglitazone 30 mg + metformin 治療組的低血糖發生率為4.5%，pioglitazone 45 mg + metformin組為 1.5%。
Alogliptin
在14項隨機分配、雙盲、對照臨床試驗中，總共收入14,778位受試者,約9052例第二型糖尿病患者接受alogliptin治療，約3469位病人隨機分配至安慰劑組，約2257位病人分配接受活性比較藥物組。糖尿病的平均時間為7年，平均身體質量指數(BMI)為31 kg/m² (49%的患者BMI ≥ 30 kg/m²)，平均年齡為58歲(26%的患者 ≥65歲)。
有3348位受試者治療一年以上，alogliptin平均曝藥量為49週。.
在14項對照臨床試驗的綜合分析中，alogliptin 25 mg治療組不良事件總發生率為73%，安慰劑組75%，活性比較藥物組70%。Alogliptin 25 mg治療組因不良事件而退出試驗的比例為6.8%，安慰劑組8.4%，活性比較藥物組6.2%。
Alogliptin 25 mg治療組發生率 ≥ 4%且高於安慰劑的不良反應，如*表3所示*。

表 3：綜合試驗中，alogliptin 25 mg 治療組發生率 ≥4% 且高於安慰劑的不良反應			
	患者人數 (%)		
	Alogliptin 25 mg	安慰劑	活性比較藥物組
	N=6447	N=3469	N=2257
鼻咽炎	309 (4.8)	152 (4.4)	113 (5.0)
上呼吸道感染	287 (4.5)	121 (3.5)	113 (5.0)
頭痛	278 (4.3)	101 (2.9)	121 (5.4)

低血糖
根據血糖值或低血糖的臨床表徵及症狀，記錄低血糖事件。
單一療法試驗中，alogliptin治療組的低血糖症發生率為1.5%，安慰劑組1.6%。相較於安慰劑，使用alogliptin做為glyburide或胰島素的附加治療，並不會提高低血糖症的發生率。單一療法試驗中，老年患者使用alogliptin與磺醯尿素相比較，alogliptin治療組低血糖症發生率為5.4%，glipizide為26%。
在EXAMINE試驗中，試驗研究者報告發生低血糖的發生率於alogliptin治療組患者為6.7%，安慰劑組為6.5%。嚴重低血糖的不良反應報告於alogliptin治療組為0.8%，安慰劑組為0.6%。
腎功能不全
在第二型糖尿病患者的血糖控制試驗，有3.4%以alogliptin治療的患者及1.3%以安慰劑治療的患者（<0.1%）發生腎功能的不良反應。最常見的不良反應是腎功能不全（於alogliptin組為0.5%和於活性藥物對照或安慰劑組為0.1%），肌酸酐清除率降低（於alogliptin組為1.6%和於活性藥物對照或安慰劑組為0.5%），增加血液中肌酸酐（於alogliptin組為0.5%和於活性藥物對照或安慰劑組為0.3%）0.3%[參見特殊族群（8.6）]。
在EXAMINE試驗具心血管（CV）高風險的第二型糖尿病，試驗研究者報告發生腎功能不全的患者於ALOGLIPTIN治療組為23%，於安慰劑組為21%。最常見的不良反應是腎功能不全（於alogliptin組為7.7%和於安慰劑組為6.7%），估計21.1%以alogliptin治療的患者以及18.7%以安慰劑治療的患者其腎小球濾過率降低25%或更多。觀察到16.8%以alogliptin治療的患者以及15.5%以安慰劑治療的患者其慢性腎臟疾病階段惡化。
Pioglitazone
超過8500名第二型糖尿病患者，於隨機分配、雙盲、對照臨床試驗接受pioglitazone治療，包括2605名第二型糖尿病以及大血管疾病的患者，於PROactive臨床試驗中，接受pioglitazone治療。這些試驗中，超過6000名患者使用pioglitazone治療6個月以上，超過4500名患者使用pioglitazone治療1年以上，超過3000名患者使用pioglitazone治療2年以上。
常見的不良反應：16至26週的單一療法臨床試驗中報告
於匯集三個16到26週以安慰劑對照、的Pioglitazone單一療法的臨床試驗中，常見的不良事件發生率與類型，如*表4*所示。其中所示項目是以Pioglitazone治療其不良事件發生率> 5%且高於安慰劑治療的患者。這些不良反應皆與Pioglitazone的劑量無關。

表 4：匯集三個16到26週安慰劑對照、以Pioglitazone單一療法臨床試驗：以Pioglitazone 治療其不良事件發生率> 5%且高於安慰劑		
	患者百分比 (%)	
	安慰劑 N=259	Pioglitazone N=606
上呼吸道感染	8.5	13.2
頭痛	6.9	9.1
鼻竇炎	4.6	6.3
肌痛	2.7	5.4
咽頭炎	0.8	5.1

彙整關於16至24週合併sulfonylurea治療的臨床試驗，16至24週合併insuline治療的臨床試驗及16至24週合併metformin的臨床試驗發生相關於鬱血性心臟衰竭的不良事件(0.2%~1.7%至少有一例鬱血性心臟衰竭；0.2%~0.9%因鬱血性心臟衰竭而住院)。無死亡事件的報告。
雙盲隨機分配患有第二型糖尿病並有紐約心臟學會分類第II級和分類第III級早期的鬱血性心臟衰竭的病人於接受24週以Pioglitazone 每日劑量30毫克至45毫克(n＝262) 和glyburide每日劑量10毫克至15毫克(n＝256)治療，發生與鬱血性心臟衰竭相關的不良事件報告總結如表5

表5. 以Pioglitazone或Glyburide治療後病人發生急診性的NYHA分類為第II級和第III級的鬱血性心衰竭（CHF）不良事件		
	病人數 (%)	
	Pioglitazone N=262	Glyburide N=256
因心血管原因死亡(判定)	5 (1.9%)	6 (2.3%)
CHF惡化需住院過 (判定)	26 (9.9%)	12 (4.7%)
CHF急診 (判定)	4 (1.5%)	3 (1.2%)
於試驗期間CHF病人發生CHF嚴重化	35 (13.4%)	21 (8.2%)

於PROactive 臨床試驗期間導致需住院的鬱血性心臟衰竭不良事件如表6.

表6. 於PROactive臨床試驗期間病人發生急診性的鬱血性心衰竭CHF）不良事件		
	病人數(%)	
	安慰劑 N=2633	Pioglitazone N=2605
至少住院一次的CHF不良事件	108 (4.1%)	149 (5.7%)
死亡	22 (0.8%)	25 (1%)
住院非死亡性	86 (3.3%)	124 (4.7%)

心血管安全性
PROactive試驗中，5238位患有第二型糖尿病，且之前曾發生過大血管事件的患者，在標準治療以外，隨機分配接受pioglitazone劑量強制調整至每日45 mg (N=2605)或安慰劑(N=2633)。幾乎所有的患者(95%) 都接受心血管藥物治療(β阻斷劑、ACE抑制劑、第II型血管收縮素受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、硝酸鹽、利尿劑、阿斯匹靈、statin與fibrate類藥物)。基準點時，患者平均年齡為62歲，第二型糖尿病平均罹病時間9.5年，A1C平均值8.1%。平均追蹤時間為 34.5個月。
本試驗的主要目標，係針對第二型糖尿病、大血管事件的高風險患者，評估pioglitazone對於死亡率與大血管發病率的影響。主要療效變項，為心血管複合評估指標中，主要療效指標為首次發生心血管主要複合評估指標事件的時間，包括所有原因的死亡事件、非致命心肌梗塞 (包括無症狀心肌梗塞)、中風、急性冠狀動脈症候群、心臟介入術 (包括冠狀動脈繞道手術或經皮介入處置)、腳踝以上截肢，以及腿部血管繞道或重建手術。至少發生一次主要複合評估指標事件的患者，以pioglitazone治療組共514名(19.7%)，安慰劑治療組共572 (21.7%)患者 (危險比0.90；95%信賴區間：0.80, 1.02; p=0.10)。雖然複合評估指標於3年內首次發生的發生率，pioglitazone與安慰劑並無統計顯著差異，pioglitazone的死亡率或整體大血管事件比率並未增加。主要評估指標之首次事件數及整體事件數，如*表7*所示。

表7：PROactive：心血管複合評估指標各組成分的首次事件數及整體事件數				
心血管事件	安慰劑 N=2633		Pioglitazone N=2605	
	首次事件 n (%)	整體事件 n	首次事件 n (%)	整體事件 n
任何事件	572 (21.7)	900	514 (19.7)	803
所有成因死亡	122 (4.6)	186	110 (4.2)	177
非致命心肌梗塞 (MI)	118 (4.5)	157	105 (4)	131
中風	96 (3.6)	119	76 (2.9)	92
急性冠狀動脈症候群	63 (2.4)	78	42 (1.6)	65
心臟介入術 (CABG/PCI)	101 (3.8)	240	101 (3.9)	195
重大腿部截肢	15 (0.6)	28	9 (0.3)	28
腿部血管重建術	57 (2.2)	92	71 (2.7)	115

CABG=冠狀動脈繞道手術；PCI=經皮冠狀動脈介入治療

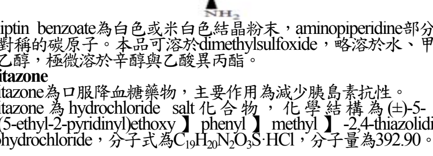
體重增加
Pioglitazone單一療法或併用其他糖尿病藥物時，發生劑量相關的體重增加。目前還不清楚體重增加的作用機轉，但可能為體液滯留與脂肪累積的共同影響所致。
水腫
Pioglitazone引起的水腫(edema)停藥後會消退。
除非併發鬱血性心臟衰竭，否則水腫通常不須住院治療。
肝臟作用：
目前於Pioglitaone的對照臨床試驗數據並無證據顯示Pioglitazone會引發肝毒性。於一隨機分配、雙盲、持續三年的臨床試驗比較以pioglitazone 與glyburide併用metformin及insulin治療，特定設計於最初治療的48週每八週評估，及之後每12週評估發生血清ALT值上升高於3倍正常值上限的情形。總計3/1051 (0.3%)以pioglitazone治療的病人及9/1046 (0.9%)以glyburide治療的病人其ALT值上升高於3倍正常值上限的情形。目前於Pioglitaone的對照臨床試驗數據並無發生ALT值上升高於3倍正常值上限且總膽紅素高於2倍正常值上限的情形，(此合併為預測藥物引發潛在的嚴重肝損害指數)。
低血糖
於 Pioglitaone 的臨床試驗，低血糖的不良反應事件報告依研究醫師的臨床判定且不需經指尖血糖檢測確認。於為期 16 週的併用 insulin 臨床試驗，所報告的低血糖事件於 Pioglitazone 15 mg 為 7.9%，於 Pioglitazone 30mg 為 15.4%與於安慰劑組為 4.8%。於 24 週的併用 sulfonylurea 臨床試驗(15.7%對 13.4%)與 24 週的併用 Insulin 臨床試驗(47.8%對 43.5%)所報告的低血糖事件於 Pioglitazone 45 mg 較 Pioglitazone 30 mg 高。於這 4 個臨床試驗有 3 位病人因低血糖而住院。3 位病人皆接受 24 週的 Pioglitazone (0.9%)併用 Insulin 的臨床試驗。另外 14 例患者報告有嚴重的低血糖（定義為造成患者日常活動相當的干擾）但並未需要住院治療。這些患者接受 Piogltazone 45mg 併用 sulfonylurea (N = 2）或 Pioglitazone 30mg 或 45mg 併用胰島素（N=12）。
膀胱腫瘤
為期兩年的致癌性試驗中，研究人員在雄性大鼠的膀胱發現腫瘤【參見*非臨床毒理學(13.1)*】。在為期3年的兩項試驗中，比較pioglitazone和安慰劑或glyburide，結果pioglitazone治療組有 16/3656人(0.44%)出現膀胱癌，未服用pioglitazone的組別為5/3679 (0.14%)。若排除服用試驗藥物未滿一年即診斷為膀胱癌的患者，則pioglitazone治療組的膀胱癌患者有6例(0.16%)，安慰劑組有2例(0.05%)。膀胱癌的事件數過少，無法確立因果關聯。
6.2 實驗室檢驗異常
Pioglitazone
血液學影響
Pioglitazone可能造成血紅素與血比容降低。在安慰劑對照的單一療法試驗中，相較於安慰劑組的患者，平均血紅素變化為 -1%至 +1%，pioglitazone組的患者，平均血紅素值下降2%至4%。這些變化主要發生在治療的最初第4至12週內，之後維持相對穩定。這些變化可能與 pioglitazone治療，所造成的血漿量增加有關，與臨床上重大的血液學影響可能無關。
Transaminase 血清濃度：
美國所有Pioglitazone臨床試驗中，4780位Pioglitazone治療患者有14位(0.43%)其ALT≥3倍正常值上限。所有患者後續追蹤皆發現升高的ALT值是可逆的。以Pioglitazone治療的患者中，將最後一次回診與基準點比較，發現bilirubin、AST、ALT、alkaline phosphatase及GGT平均值均有下降的情況。在美國僅有不到0.9%以ACTOS®治療的患者，因為肝功能檢測異常而退出臨床試驗。
Pioglitazone 在取得許可前的臨床試驗，並無特異性藥物反應導致肝臟衰竭的病例發生(請參照【使用上的注意事項 (5.4)】)
肌酸磷酸激酶
Pioglitazone臨床試驗中，以試驗計畫書規定的肌酸磷酸激酶測量，發現其中共有9位(0.2%)使用pioglitazone的患者，其單次CPK上升至> 10倍參考值上限 (數值介於2150至11400 IU/L)，而對照組患者則無人出現此現象。9名患者中有6名繼續使用pioglitazone，2名患者發現CPK上升時已完成最後一天給藥，1名患者因CPK上升而停止使用pioglitazone。CPK上升緩解後無臨床後遺症。目前尚不清楚這些事件與pioglitazone治療之間的關係。
6.3 上市後經驗
Alogliptin
以下為alogliptin核准上市後，發生的不良反應。由於這些反應是由大小不明的患者族群自行回報，因此未必能夠可靠估計其頻率，或確立與藥物之因果關聯。
過敏反應包括急性過敏、血管水腫、皮疹、蕁麻疹、Stevens-Johnson候群等嚴重皮膚不良反應、肝臟酵素升高、猛爆性肝衰竭、重度和不良於行的關節痛、急性胰臟炎、腹瀉、便秘、噁心以及腸阻塞【參見*警語及注意事項(5.2, 5.3, 5.4, 5.11)*】。
Pioglitazone
以下為 pioglitazone 核准上市後發生的不良反應。由於這些反應是由大小不明的患者族群自行回報，因此通常無法可靠估計其頻率，或確立與藥物之因果關聯。發生新的糖尿病黃斑部水腫，或病情惡化，伴隨視力減弱的情況【參見*警語及注意事項(5.9)*】。
致命及非致命肝臟衰竭【參見*警語及注意事項(5.4)*】。
不論患者是否曾有心臟疾病，或是否併用胰島素治療，上市後通報中發現接受pioglitazone治療的患者有鬱血性心臟衰竭的病例。
上市後經驗曾報告體重異常劇增，且超過臨床試驗中觀察到的體重增加幅度。體重異常劇增的患者，應謹慎評估體液積聚，以及體液相關的事件，如嚴重水腫與鬱血性心臟衰竭【參見*加框警語、警語及注意事項(5.1)*】。

7 藥物交互作用
Alogliptin
Alogliptin主要由腎臟排除。細胞色素(CYP) P450的相關代謝並不重要。與試驗的CYP受質或抑制劑，或與腎臟排除的藥物之間，並未發現顯著的藥物交互作用【參見*臨床藥理學(12.3)*】。
7.2 強效 CYP2C8 抑制劑
Pioglitazone
CYP2C8抑制劑(如gemfibrozil)，使得pioglitazone的總曝露量(AUC) (血中濃度對時間曲線下面積) 與半衰期顯著增加。因此，併用gemfibrozil或其他CYP2C8強效抑制劑時，pioglitazone的每日最大建議劑量為15 mg【參見*用法用量(2.3)、臨床藥理學(12.3)*】。
7.3 CYP2C8 誘導劑
Pioglitazone
CYP2C8 誘導劑(如 rifampin)，可能使 pioglitazone 總曝露量(AUC)顯著降低。因此，若 Oseni 治療期間開始使用或停用 CYP2C8 誘導劑，糖尿病治療內容可能需要依臨床反應而調整，不可超過 pioglitazone 每日最大建議劑量 45 mg【參見*臨床藥理學(12.3)*】。

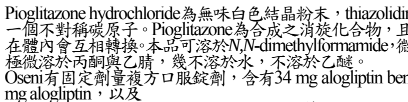
8 特定族群使用
8.1 懷孕
孕婦用藥安全分類 C 級
Alogliptin 與 Pioglitazone
懷孕婦女使用Oseni或其個別成分，目前尚無適當的對照試驗。根據動物試驗數據，預期Oseni 增加發育異常的風險可能性低。唯有可能效益高於對胎兒的風險時，才可在懷孕期間使用 Oseni。
大鼠於器官形成期，併用 alogliptin 與 pioglitazone 治療 (100 mg/kg alogliptin + 40 mg/kg pioglitazone)，對胎兒發育遲緩和體重降低的影響略有增加，但並未導致胚胎—胎兒死亡或畸胎。
Alogliptin
懷孕的兔子與大鼠，於器官形成階段投予alogliptin，最高劑量200 mg/kg與500 mg/kg(相當於 149倍與180倍血漿藥物總曝露量)，結果並無致畸胎作用。
大鼠妊娠第6天至授乳期第20天，投予alogliptin劑量達250 mg/kg (約為臨床曝露量的95倍)，並未傷害發育中的胚胎，或對後代的成長發育產生不利影響。
懷孕大鼠口服alogliptin後，發現經由胎盤進入胎兒體內。
Pioglitazone
在動物生殖試驗中，對懷孕的大鼠和兔子投予pioglitazone，依據體表面積(mg/m²)，最高劑量約為MRHD的17倍(大鼠)與40倍(兔子)，並未發現畸胎。大鼠投予口服劑量約MRHD 10倍以上 (依據體表面積 mg/m²)，造成胚胎毒性增加 (胚胎植入後死亡、發育遲緩、胎兒體重降低、延遲分娩情形增加。) 大鼠後代未發現功能或行為毒性。
對懷孕後期與哺乳期的大鼠，投予口服劑量約為MRHD 2倍以上(依據體表面積mg/m²)，結果造成大鼠後代產後發育遲緩，體重降低。造成兔子胚胎毒性的口服劑量，約為MRHD的40倍(依據體表面積mg/m²)。
8.3 哺乳女性
未針對Oseni的合併成分進行過任何試驗。Oseni個別成分的試驗中，alogliptin 與 pioglitazone 皆會分泌至哺乳大鼠的乳汁。Alogliptin 或pioglitazone是否會分泌到母乳，目前尚不清楚。由於許多藥物會分泌至人類乳汁，且Oseni對哺乳嬰兒可能產生嚴重的不良反應，因此應考量藥物對母親的必要性，再決定停止授乳或停用藥物。
8.4 兒科患者使用
Oseni用於兒科患者的安全性及療效尚未確立。
依據Oseni對成人的不良反應，包括體液滯留、鬱血性心臟衰竭、骨折、膀胱腫瘤，因此不建議用於兒科患者【參見*警語及注意事項(5.1, 5.5, 5.6, 5.7)*】。
8.5 老年患者使用
Alogliptin 與 Pioglitazone
以alogliptin與pioglitazone治療的臨床安全性與療效試驗，患者總人數為1533人，65歲以上患者共248人(16.2%)，75歲以上患者共15人(1%)。在這些老年患者與年輕患者之間，並未觀察到安全性或療效有任何差異。雖然本臨床經驗與其他臨床經驗的報告中，老年人與年輕患者之間並未發現反應的差異，仍不能排除有些老年人會較為敏感。
Alogliptin
以alogliptin治療的臨床安全性與療效試驗，患者總人數為9052人，65歲以上患者共2257人 (24.9%)，75歲以上患者共386人(4.3%)。65歲以上患者的安全性或療效，與年輕患者並無整體差異。
Pioglitazone
三項為期16至26週、雙盲、安慰劑對照、pioglitazone單一療法的綜合試驗中，共有92名患者 (15.2%) ≥ 65歲，2名患者(0.3%) ≥ 75歲。兩項為期16至24週的磺醯尿素附加治療綜合試驗中，pioglitazone治療組有201人(18.7%) ≥ 65歲，19人(1.8%) ≥ 75歲。兩項為期16至24週的磺醯尿素附加治療綜合試驗中，pmetformin治療組有155人(15.5%) ≥ 65歲，19人(1.9%) ≥ 75歲。兩項為期16至24週的胰島素附加治療綜合試驗中，pioglitazone治療組有272人(25.4%) ≥ 65歲，22人 (2.1%) ≥ 75歲。PROactive試驗中，pioglitazone治療組有1068人(41%) ≥ 65歲，42人(1.6%) ≥ 75歲。
Pioglitazone的藥物動力學試驗中，老年患者與年輕患者的藥物動力學參數，並無顯著差異。這些臨床經驗也發現老年患者(≥ 65歲)的療效及安全性，與年輕患者並無差異，但≥ 75歲患者的樣本數較少，而無法獲得結論【參見*臨床藥理學(12.3)*】。
8.6 腎功能不全
總共有 602 名在基線為中度腎功能不全（eGFR ≥ 30 和 < 60 毫升/分鐘/ 1.73m 平方米）及 4 例在基線為重度腎功能不全/末期腎臟病（eGFR< 30 毫升/分鐘/ 1.73 平方米或<15 毫升/min/1.73 平方米）在臨床試驗中接受 alogliptin 治療患者的第 2 型糖尿病。HbA1c 的減少在這個亞組患者大致相同。Alogliptin 和安慰劑治療組在這一亞組患者之間的不良反應的總體發生率大致平均。
以具 CV 高風險的第 2 型糖尿病患者的 EXAMINE 試驗中，在基線值有 694 例患者有中度腎功能不全和 78 例患者有重度腎功能不全或末期腎病。導致研究藥物停藥的不良反應，嚴重不良反應和不良反應總體發生率，在治療組之間大致類似。
8.7 肝功能不全
Alogliptin
依據藥物動力學試驗，相較於肝功能正常的受試者，輕度或中度肝功能不全患者(Child-Pugh Grade A級與B級)的全身曝露量(如AUC)並無顯著變化，不需調整劑量。
Alogliptin用於重度肝功能不全(Child-Pugh C級)患者的情形，尚未經過研究。
alogliptin用於肝病患者必須謹慎【參見*警語及注意事項(5.4)*】。
Pioglitazone
依據藥物動力學試驗，相較於肝功能正常的受試者，肝功能不全患者(Child-Pugh Grade B/C級) 的全身曝露量(如AUC)並無顯著變化，不需調整劑量。然而，用於肝病患者必須謹慎【參見*警語及注意事項(5.4)*】。

10 用藥過量
Alogliptin
臨床試驗中投予alogliptin最高劑量，健康受試者為單次劑量800 mg，第二型糖尿病患者為400 mg，每日一次共14天(相當於最高臨床建議劑量25 mg的32倍與16倍)。這些劑量並未發生嚴重不良事件。
用藥過量時，應依患者的臨床狀態，給予適當的臨床監測與支持性治療。依據臨床判斷，去除胃腸道未吸收的藥物。
血液透析排除alogliptin的數量有限，3小時以上的血液透析，約去除7%的藥物，因此血液透析對用藥過量不大可能有所助益。目前並不清楚腹膜透析是否能排除alogliptin。
Pioglitazone
對照臨床試驗中，有1名患者pioglitazone用藥過量。該男性患者每天服用120 mg共4天，之後每天180 mg共7天。
患者否認在此期間有臨床症狀。
劑量過量時，應依據患者臨床徵兆與症狀，進行適當之支持性治療。

11 說明
Oseni藥錠含有2種口服降血糖藥物，用於治療第二型糖尿病：Alogliptin與Pioglitazone
Alogliptin
Alogliptin為具選擇性、口服可吸收的雙肽胜肽酶-4 (DPP-4)酵素活性抑制劑。Alogliptin為 benzoate salt化合物，化學結構為2-({6-【(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl】-3-methyl-2,4-dioxo -3,4-dihydropyrimidin1(2*H*)-yl}methyl)benzo nitrile monobenzoate，分子式為 $C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$，分子量為461.51。結構式為：



Alogliptin benzoate為白色或米白色結晶粉末，aminopiperidine部分含有一個不對稱的碳原子。本品可溶於dimethylsulfoxide，略溶於水、甲醇，微溶於乙醇，極微溶於辛醇與乙酸異丙酯。
Pioglitazone
Pioglitazone為口服降血糖藥物，主要作用為減少胰島素抗性。
Pioglitazone 為 hydrochloride salt 化合物，化學結構為(±)-5-【【4-【2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy】phenyl】methyl】-2,4-thiazolidinedione monohydrochloride，分子式為 $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$，分子量為392.90。結構式為：



Pioglitazone hydrochloride為無味白色結晶粉末，thiazolidinedione部分含有一個不對稱碳原子。Pioglitazone為合成之消旋化合物，且兩種鏡像異構物在體內會互相轉換。本品可溶於*N,N*-dimethylformamide，微溶於無水乙醇，極微溶於丙酮與乙腈，幾不溶於水，不溶於乙醚。
Oseni有固定劑量複方口服錠劑，含有34 mg alogliptin benzoate，等同於25 mg alogliptin，以及
- 33.06 mg pioglitazone hydrochloride 等同於 30 mg pioglitazone (25 mg/30 mg)

Oseni也有固定劑量複方口服錠劑，含有17 mg alogliptin benzoate，等同於12.5 mg alogliptin，以及下列劑量的pioglitazone hydrochloride：
- 16.53 mg pioglitazone hydrochloride 等同於 15 mg pioglitazone (12.5 mg/15 mg)
- 33.06 mg pioglitazone hydrochloride 等同於 30 mg pioglitazone (12.5 mg/30 mg)

Oseni錠劑含有以下非活性成分：甘露醇、微晶纖維素、羥丙基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、單水乳糖；膜衣錠含有成分：羥丙甲纖維素、聚乙二醇、二氧化鈦、滑石粉、氧化鐵(黃色或紅色)、印刷油墨 (紅色A1或灰色F1)。

12 臨床藥理學
12.1 作用機轉
Oseni合併兩種作用互補且機轉不同的降血糖藥物，用於改善第二型糖尿病患者的血糖控制：
alogliptin為DPP-4選擇性抑制劑，而pioglitazone為TZD類藥物。
Alogliptin
進食後小腸會分泌腸泌素如類升糖素胜肽-1 (GLP-1)，以及葡萄糖依賴型促胰島素胜肽(GIP)，進入血液。這些激素具有葡萄糖依賴性，促使胰臟β細胞分泌胰島素，但會在幾分鐘內因為 DPP-4酵素而失去活性。GLP-1也會使胰臟α細胞的升糖素分泌減少，進而減少肝臟的葡萄糖製造。第二型糖尿病患者的GLP-1濃度減低，但仍然保有刺激胰島素分泌的功能。alogliptin為DPP-4抑制劑，減緩腸泌素激素失去活性，提高其血液濃度，並利用葡萄糖依賴性，降低第二型糖尿病患者空腹和餐後的血糖濃度。接近治療濃度時，alogliptin在*體外*選擇性與DPP-4 結合，但不會與DPP-8或DPP-9結合。
Pioglitazone
藥理學試驗顯示，pioglitazone改善肌肉和脂肪組織的胰島素敏感度，抑制肝臟糖質新生。Pioglitazone不同於磺醯尿素，pioglitazone並非胰島素促分泌素。Pioglitazone為過氧小體增殖活化受體γ (PPAR-γ)促效劑。PPAR受體存在於胰島素作用機制中的重要組織，例如脂肪組織、骨骼肌和肝臟。活化PPAR-γ核受體，可調控胰島素反應基因的轉錄，進而影響血糖和脂肪代謝控制。
糖尿病動物試驗顯示，pioglitazone可降低如第二型糖尿病的胰島素抗性狀態，如高血糖、高胰島素血症，以及高三酸甘油酯血症。許多胰島素抗性的動物，可見pioglitazone造成的代謝變化，導致胰島素依賴性組織的反應性增加。
由於pioglitazone減少胰島素抗性，使血中胰島素的作用增強，因此缺乏內源性胰島素的動物，血糖不會降低。
12.2 藥效學
Alogliptin 與 Pioglitazone
為期26週的隨機分配、有效藥物對照試驗中，第二型糖尿病患者接受alogliptin 25 mg併用 pioglitazone 30 mg、alogliptin 12.5 mg併用pioglitazone 30 mg、alogliptin 25 mg單一療法、pioglitazone 30 mg單一療法。隨機分配至alogliptin 25 mg併用pioglitazone 30 mg的患者，平均三酸甘油酯濃度比基準值214.2 mg/dL降低26.2%，而alogliptin單一療法平均三酸甘油酯濃度比基準值降低 11.5%，pioglitazone單一療法平均三酸甘油酯濃度比基準值降低 21.8%。Alogliptin 25 mg 併用pioglitazone 30 mg的患者，也發現高密度脂蛋白膽固醇濃度，比平均基準值43.2 mg/dL上升 14.4%，而alogliptin單一療法高密度脂蛋白膽固醇濃度，比平均基準值上升1.9%，pioglitazone 單一療法高密度脂蛋白膽固醇濃度，比平均基準值上升 13.2%。低密度脂蛋白膽固醇與總膽固醇的變化，alogliptin 25 mg併用pioglitazone 30 mg的患者，與alogliptin單一療法及pioglitazone 單一療法的患者相近。在一項26週、安慰劑對照多因子試驗中，發現對脂質的影響情況相近。
Alogliptin
健康受試者單次劑量alogliptin，在給藥後2至3小時達到DPP-4最大抑制。劑量介於12.5與800 mg 時，對 DPP-4的最大抑制超過93%。劑量25 mg以上，24小時後對DPP-4的抑制維持在80%以上。對於活化型GLP-1，24小時以上的最大曝露量與總曝露量，alogliptin為安慰劑的3 - 4倍(劑量為25 - 200 mg)。為期16週的雙盲安慰劑對照試驗中，相較於安慰劑，alogliptin 25 mg可降低正常進餐後8小時以上的餐後升糖素，同時增加餐後活化型GLP-1濃度。
第二型糖尿病患者整體血糖控制的變化，與上述發現的關聯性，目前仍不清楚。本試驗顯示，相較於安慰劑，alogliptin 25 mg單一療法可在餐後2小時降低血糖(分別為-30 mg/dL與17.3 mg/dL)。
第二型糖尿病患者接受多次劑量的alogliptin後，DPP-4也在1至2小時達到最大抑制；使用單次劑量後，以及每日一次共14天後，所有劑量(25 mg、100 mg、400 mg) 的抑制超過93%。這些劑量的alogliptin，給藥14天24小時後，對DPP-4的抑制維持在81%以上。
Pioglitazone
臨床試驗顯示，pioglitazone改善胰島素抗性患者的胰島素敏感度。
Pioglitazone增加細胞對胰島素的反應，提高胰島素依賴型葡萄糖利用率，並改善肝臟對胰島素的敏感度。對第二型糖尿病患者，Pioglitazone 降低胰島素抗性的效果，可降低患者的血漿葡萄糖濃度、血漿胰島素濃度與HbA1C。在對照臨床試驗中，pioglitazone併用sulfonylurea類藥物、metformin、胰島素時，對血糖控制有加成效果【參見*臨床試驗(14)*】。臨床試驗中納入脂質異常的患者，並接受pioglitazone 治療。整體而言，pioglitazone治療組的血清三酸甘油酯平均濃度降低，高密度脂蛋白膽固醇平均濃度升高，低密度脂蛋白和總膽固醇濃度無一致性變化。目前尚無決定性的證據，證實Oseni或其他抗糖尿病藥物，對大血管有所助益【參見*警語及注意事項(5.11)、不良反應(6.1)*】。
一項 26 週、安慰劑對照、不同劑量單一療法的臨床試驗中，相較於安慰劑組的平均血清三酸甘油酯濃度上升，pioglitazone 15 mg、30 mg、45 mg組的平均血清三酸甘油酯濃度下降。相較於安慰劑組，pioglitazone組的患者，平均高密度脂蛋白膽固醇濃度增加較多。安慰劑組與 pioglitazone組的患者，低密度脂蛋白和總膽固醇濃度無一致性差異(*表8*)。

另兩項單一療法試驗(16週與24週)，以及磺醯尿素、metformin、胰島素的合併療法中(皆為16 週與24週)，脂質數據大致與上述資料一致。

表8：26週、安慰劑對照、劑量範圍界定單一療法試驗的脂質數據				
	安慰劑	Pioglitazone 每日一次 15 mg	Pioglitazone每日一次 30 mg	Pioglitazone每日一次 45 mg
三酸甘油酯(mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準值(平均)	263	284	261	260
相較於基準點的變化百分比(校正後平均值*)	4.8%	-9%†	-9.6%†	-9.3%†
HDL 膽固醇濃度(mg/dl)	N=79	N=79	N=83	N=77
基準值 (平均)	42	40	41	41
相較於基準點的變化百分比(校正後平均值*)	8.1%	14.1%†	12.2%	19.1%†
LDL膽固醇濃度(mg/dl)	N=65	N=63	N=74	N=62
基準值(平均)	139	132	136	127
相較於基準點的變化百分比(校正後平均值*)	4.8%	7.2%	5.2%	6%
總膽固醇濃度(mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準值(平均)	225	220	223	214
相較於基準點的變化百分比(校正後平均值*)	4.4%	4.6%	3.3%	6.4%

* 依基準點、匯集中心值，以及治療交互作用的匯集中心值調整

† 相對於安慰劑 p<0.05

12.3 藥物動力學

吸收與生體利用率

Alogliptin 與 Pioglitazone

Oseni的生體相等性試驗中，健康受試者空腹接受單次劑量的複方錠劑(12.5 mg/15 mg或25 mg/45 mg)後，alogliptin與pioglitazone兩種成分的AUC及最大濃度(C_{max})，與alogliptin 12.5 mg或 25 mg分別併用pioglitazone 15 mg或45 mg錠劑，具有生體相等性。

Oseni 25 mg/45 mg與食物併服，alogliptin或pioglitazone的總曝露量並無顯著變化。因此，Oseni 可隨餐或空腹服用。

Alogliptin

Alogliptin的絕對生體利用率約100%。使用alogliptin並進食高脂肪食物後，alogliptin總曝露量與最大曝露量並無顯著變化。因此，alogliptin可隨餐或空腹服用。

Pioglitazone

口服pioglitazone hydrochloride後，約2小時以內可到達最大血漿濃度。與食物併用，延遲到達最高血漿濃度時間(T_{max}) 3至4小時，但不會影響AUC。

分佈

Alogliptin

健康受試者靜脈注射單次劑量的alogliptin 12.5 mg後，最終階段的分佈體積為417 L，表示分佈至組織的情形良好。

alogliptin與血漿蛋白質的結合率為20%。

Pioglitazone

使用單次劑量的pioglitazone，擬似分佈體積(V_d/F)為0.63 ± 0.41 (平均值±標準差) L/kg體重。Pioglitazone在人類血清中，與蛋白質的結合程度很高(>99%)，主要與血清白蛋白結合。Pioglitazone也與其他血清蛋白結合，但親和力較低。

代謝物M-III及M-IV與血清白蛋白的結合程度也很高(>98%)。

代謝

Alogliptin

Alogliptin不會充分代謝，60 - 71%的藥物以原態經尿液排除。

口服[^{14}C] alogliptin後，發現兩種次要代謝物：*N*-去甲基化反應代謝物M-I (小於原型藥物的1%)，以及*N* -乙醯化alogliptin代謝物M-II (小於原型藥物的6%)。M-I為活性代謝物具DPP-4抑制作用，與Alogliptin類似，而M-II不會抑制DPP-4或其他DPP相關的酵素活性。

*體外試驗*資料顯示CYP2D6與CYP3A4 alogliptin的代謝酵素。

alogliptin主要以(*R*)-鏡像異構物存在(>99%)，*活體內*僅少量或無對掌轉換為(*S*)-鏡像異構物。劑量為25 mg時，無法測得(*S*)-鏡像異構物。

Pioglitazone

Pioglitazone主要是以羥基化及氧化來代謝，其代謝產物有部分會轉換成glucuronide或硫酸鹽結合物。M-III、M-IV為人類的主要循環活性代謝物。每日一次使用pioglitazone後，pioglitazone及其主要活性代謝物M-III (pioglitazone的酮基衍生物)和M-IV (pioglitazone的羥基衍生物)，在7 天之內達到穩定狀態血清濃度。穩定狀態時，M-III和M-IV的血清濃度與pioglitazone相當，或大於pioglitazone。

在穩定狀態時，不論健康自願受試者或第二型糖尿病患者，pioglitazone約佔所有最高血清濃度的30%至50% (pioglitazone加活性代謝物)，佔AUC的20%至25%。

Pioglitazone、M-III、M-IV的最大血清濃度(C_{max})、曲線下面積、最低血清濃度(C_{min})，隨每日15 mg與30 mg成比例增加。

*體外試驗*資料顯示多種CYP亞型，與pioglitazone的代謝有關。

主要參與代謝的為CYP2C8，其次為CYP3A4；其他多種亞型也會參與代謝，主要為CYP1A1。

Pioglitazone併用gemfibrozil (CYP2C8強效抑制劑)的*體外*試驗顯示，pioglitazone為CYP2C8受質【參見*用法用量(2.3)*、*藥物交互作用(7)*】。使用pioglitazone的患者尿液中測得的 6ß-hydroxycortisol/cortisol比率，顯示pioglitazone並非強效CYP3A4酵素誘導劑。

排除

Alogliptin

[^{14}C] alogliptin產生的放射性顯示，主要排除途徑為腎臟(76%)，而糞便為13%，總回收率為89%。alogliptin的腎臟廓清率(9.6 L/hr)，顯示部分腎小管主動分泌，全身廓清率為14.0 L/hr。

Pioglitazone

口服之後，約15% - 30%的pioglitazone由尿液排除。Pioglitazone幾乎不會由腎臟排除，主要是以代謝物或結合物形式排除。推測大部分口服的藥物，以原態或代謝物形式經由膽汁，自糞便排除。

Pioglitazone及其代謝物(M-III與M-IV)的平均血清半衰期，分別為3至7小時及16至24小時。Pioglitazone的廓清率(CL/F)為5至7 L/hr。

特殊族群

腎功能不全

Alogliptin

一項單次劑量、開放標記試驗，評估慢性腎功能不全患者與健康受試者接受alogliptin 50 mg的藥物動力學。輕度腎功能不全的患者(肌酸酐廓清率(CrCl) ≥ 60至< 90 mL/min)，血漿 alogliptin總曝露量約為1.2倍。

這樣的增加幅度判斷並沒有臨床意義，因此腎功能不全患者不需調整劑量。

中度腎功能不全的患者 (肌酸酐廓清率≥ 30至< 60 mL/min)，血漿alogliptin總曝露量約為2倍。為維持與腎功能正常的患者類似的 Oseni全身曝露量，中度腎功能不全的患者建議劑量為 12.5 mg/15 mg或12.5 mg/30 mg每日一次。

重度腎功能不全的患者 (肌酸酐廓清率≥ 15至< 30 mL/min)，以及末期腎病(ESRD)的患者 (肌酸酐廓清率< 15 mL/min，或需要血液透析)，發現血漿alogliptin總曝露量分別約為3與4倍。3小時的血液透析，約去除7%的藥物。Oseni不建議用於重度腎功能不全或末期腎病患者。這些患者應依個別的需求，併用pioglitazone與alogliptin 6.25 mg，每日一次。

Pioglitazone

相較於腎功能正常的受試者，中度腎功能不全(肌酸酐廓清率30 - 50 mL/min) 與重度腎功能不全(肌酸酐廓清率< 30 mL/min)的患者pioglitazone、M-III、M-IV血清排除半衰期並未改變。因此，腎功能不全患者不需調整劑量。

肝功能不全

Alogliptin

相較於健康受試者，中度肝功能不全患者(Child-Pugh Grade B級)的alogliptin總曝露量降低約 10%，最高曝露量降低約8%。這些降幅判斷並沒有臨床意義。用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C級)患者的情形，尚未經過研究。Oseni用於肝病患者必須謹慎【參見*特定族群使用(8.6)*、*警語及注意事項(5.4)*】。

Pioglitazone

相較於健康受試者，肝功能不全受試者(Child-Pugh Grade B/C 級)的pioglitazone與總 pioglitazone (pioglitazone、M-III、M-IV) 最高血中濃度大約下降 45%，但平均曲線下面積並未改變。因此，肝功能不全患者不需調整劑量。

Pioglitazone有肝臟衰竭的上市後報告，且臨床試驗通常會排除血清ALT > 參考值上限的2.5倍的患者。用於肝病患者必須謹慎【參見*警語及注意事項(5.4)*】。

性別

Alogliptin

不需因患者性別調整劑量。性別對於alogliptin的藥物動力學並未產生有臨床意義的影響。

Pioglitazone

相較於男性，接受pioglitazone的女性平均C_{max}與總曝露量增加20%至60%。對照臨床試驗中，A1C相較於基準點的降幅，女性通常大於男性(A1C平均相差0.5%)。

由於每位患者都必須個別治療以達到控制血糖之目的，因此不需因性別劑量調整。

老年患者

Alogliptin

不需因年齡調整劑量。年齡對於alogliptin的藥物動力學並未產生有臨床意義的影響。

Pioglitazone

相較於年輕受試者，健康年長受試者的pioglitazone最高血清濃度與總pioglitazone並無顯著差異，但總曝露量約高出21%。相較於年輕受試者(約7小時)，年長受試者的pioglitazone平均最終半衰期也較長(約10小時)。這些改變的幅度，判斷並沒有臨床意義。

兒科患者

Alogliptin

兒科患者的alogliptin藥物動力學特性，尚未經試驗評估。

Pioglitazone

Pioglitazone用於兒科患者的安全性及療效尚未確立。

Pioglitazone不建議用於兒科患者【參見*特定族群使用(8.4)*】。

種族

Alogliptin

不需因患者的種族調整劑量。種族(白人、黑人、亞裔)對於alogliptin的藥物動力學並未產生有臨床意義的影響。

Pioglitazone

尚無不同種族的藥物動力學資料。

藥物交互作用

Alogliptin 25 mg每日一次，併用CYP2C8受質pioglitazone 45 mg每日一次共12天，對pioglitazone及其活性代謝物的藥物動力學，並未產生具有臨床意義的影響。

目前尚未進行特定的Oseni藥物動力學交互作用試驗，但有Oseni個別成分的試驗報告(alogliptin與pioglitazone)。

Alogliptin

藥物交互作用體外評估

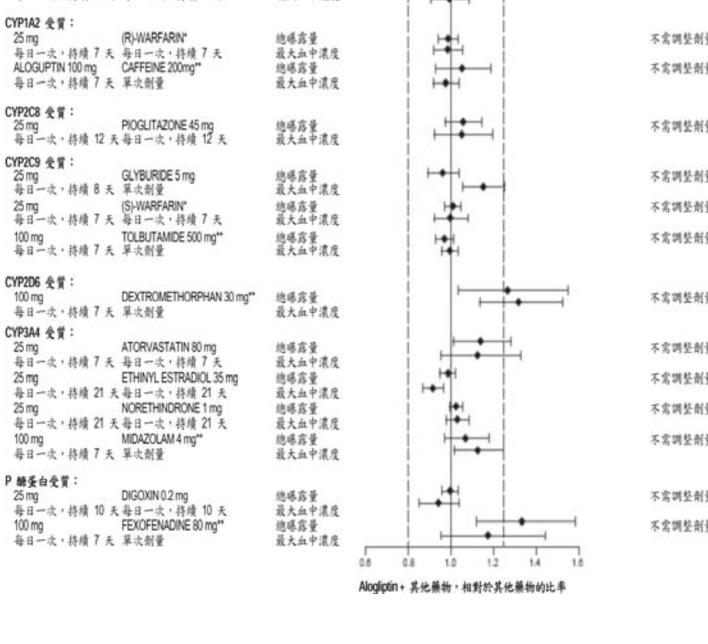
*體外*試驗顯示，濃度達到臨床意義的 alogliptin，並非CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4的誘導劑，也非CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6的抑制劑。

藥物交互作用體內評估

alogliptin 對於其他藥物的藥物動力學影響

在臨床試驗中，alogliptin對於經CYP代謝的藥物，或以原態經尿液排除的藥物，並未造成這些藥物的全身曝露量有意義的增加(*圖1*)。根據藥物動力學試驗結果，不需調整alogliptin的劑量。

圖 1：alogliptin 對於其他藥物的藥物動力學影響



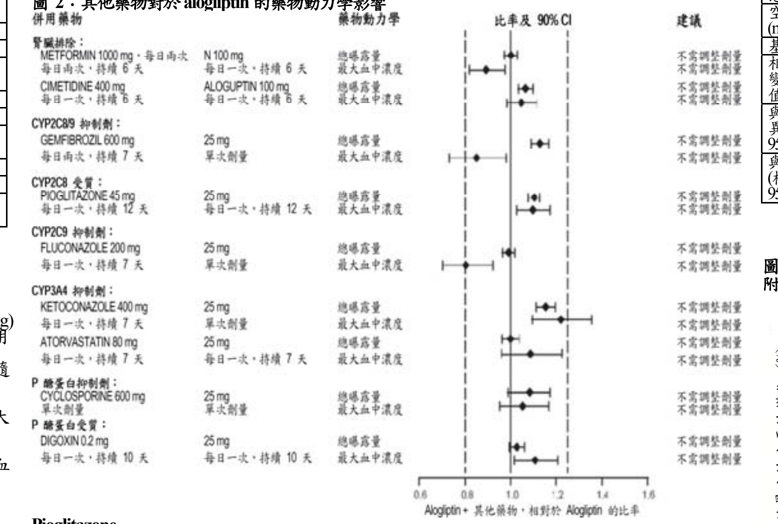
* 使用穩定劑量的 warfarin 1 - 10 mg，每日一次。alogliptin 對凝血酶原時間(prothrombin time) 或國際標準凝血時間比值(INR)，皆未造成顯著影響。

** 以雞尾酒療法方式施用 caffeine (1A2 受質)、tolbutamide (2C9 受質)、dextromethorphan (2D6 受質)、midazolam (3A4 受質)、fexofenadine (P 醣蛋白受質)。

其他藥物對於alogliptin 藥物動力學的影響

Alogliptin與下列藥物併用時，其藥物動力學並不會產生有臨床意義的變化(*圖2*)。

圖 2：其他藥物對於 alogliptin 的藥物動力學影響



Pioglitazone

表 9. Pioglitazone 併用其他具全身性曝藥性藥物的作用			
	併用藥物		
Pioglitazone 劑量療程 (mg)*	**藥品名稱及劑量療程**	**於AUC†的變化**	**於C_{max}†的變化**
45 mg (N=12)	**Warfarin‡**		
	依據PT 及 INR的數值之每日初始劑量與後續維持劑量 Quick's Value=35±5%	R-Warfarin 3% S-Warfarin 1%	R-Warfarin 2% S-Warfarin 1%
45 mg (N=12)	**Digoxin**		
	0.200 mg 一天兩次(初始劑量) 與每日0.250 mg (維持劑量, 7 天)	15%	17%
45 mg 每天, 持續 21 天 (N=35)	口服避孕藥		
	[Ethinyl Estradiol (EE) 0.035 mg 加上Norethindrone (NE) 1 mg] 持續 21 天	EE 11% NE 3%	EE 13% NE 7%
45 mg (N=23)	**Fexofenadine**		
	60 mg 一天兩次, 持續 7 天	30%	37%
45 mg (N=14)	**Glipizide**		
	5 mg 每天, 持續 7 天	3%	8%
45 mg 每天, 持續 8 天(N=16)	**Metformin**		
	1000 mg 單一劑量 8 天	3%	5%
45 mg (N=21)	**Midazolam**		
	於第 15 天 7.5 mg 單一劑量	26%	26%
45 mg (N=24)	**Ranitidine**		
	150 mg 一天兩次, 持續 7 天	1%	1%
45 mg 每天, 持續 4 天 (N=24)	**Nifedipine ER**		
	30 mg 每天, 持續 4 天	13%	17%
45 mg (N=25)	**Atorvastatin Ca**		
	80 mg 每天, 持續 7 天	14%	23%
45 mg (N=22)	**Theophylline**		
	400 mg 一天兩次, 持續 7 天	2%	5%

*每天一次持續 7 天除非特別註記

†% 變化 (併用或無併用藥物且無變化=0%);標示↑ 與 ↓顯示相對曝藥量增加與減少

‡Pioglitazone對凝血時間無顯著臨床作用

表 10.併用藥物對 Pioglitazone 全身性曝藥量的影響			
併用藥物劑量療程	Pioglitazone		
	劑量療程(mg)*	於 AUC 的變化†	於 C_{max} 的變化†
Gemfibrozil 600 mg 一天兩次, 持續 2 天**(N=12)**	30 mg 單一劑量	3.4 倍‡	6%
Ketoconazole 200 mg 一天兩次, 持續 7 天**(N=28)**	45 mg	34%	14%
Rifampin 600 mg 一天一次, 持續 5 天**(N=10)**	30 mg 單一劑量	54%	5%
Fexofenadine 60 mg 一天兩次, 持續 7 天**(N=23)**	45 mg	1%	0%
Ranitidine 150 mg 一天兩次, 持續 4 天**(N=23)**	45 mg	13%	16%
Nifedipine ER 30 mg 一天一次, 持續 7 天**(N = 23)**	45 mg	5%	4%
Atorvastatin Ca 80 mg 一天一次, 持續 7 天**(N=24)**	45 mg	24%	31%
Theophylline 400 mg 一天兩次, 持續 7 天**(N=22)**	45 mg	4%	2%

*每天一次持續 7 天除非特別註記

†平均比率(併用或無併用藥物且無變化=0%);% 變化 (併用或無併用藥物且無變化=0%)標示↑ 與 ↓顯示相對曝藥量增加與減少

‡ 於 gemfibrozil 存在下 pioglitazone 的半衰期自 6.5 小時增加至 15.1 小時[*參看用法用量(2.3)與藥物交互作用(7)*]

13 非臨床毒理學

13.1 致癌、引發突變、損害生殖能力

Alogliptin 與 Pioglitazone

Oseni目前尚未進行致癌、引發突變、損害生殖能力的試驗。下列資料為alogliptin或pioglitazone個別治療試驗的結果。

Alogliptin

大鼠口服alogliptin 75、400、800 mg/kg，共2年。劑量達75 mg/kg，或依據總曝露量，投予最大臨床建議劑量25 mg 的約32倍，並未發現藥物關聯性腫瘤。劑量較高時(約為最大臨床建議劑量25 mg的308倍)，雄性大鼠的甲狀腺 C-細胞腺瘤與甲狀腺C-細胞癌合併發生率上升，但雌性大鼠未上升。小鼠投予alogliptin 50、150、300 mg/kg，共2年，或依據總曝露量，投予最大臨床建議劑量25 mg的約51倍，並未發現藥物關聯性腫瘤。

在Ames試驗中，以*S. typhimurium*與大腸桿菌進行試驗，或小鼠淋巴瘤細胞遺傳學分析，證實alogliptin不論是否經過代謝活化，都不具致突變或致染色體斷裂作用。Alogliptin於小鼠*體內*微核細胞試驗呈現陰性。

大鼠的生殖能力試驗中，alogliptin劑量達500 mg/kg，或依據總曝露量，投予臨床劑量的約172倍，並未造成早期胚胎發育、交配能力、生殖能力的不良影響。

Pioglitazone

對雄性與雌性大鼠，以最高口服劑量63 mg/kg (依據體表面積mg/m^2，約為 MRHD 45 mg 的 14 倍)，進行為期兩年的致癌性研究；除了膀胱之外，並未於任何器官發現藥物誘發性腫瘤。雄性大鼠投予4 mg/kg以上(依據體表面積mg/m^2，約與MRHD相等)，發現良性或惡性移行細胞腫瘤。對雄性與雌性小鼠，以最高口服劑量100 mg/kg (依據體表面積mg/m^2，約為MRHD的11倍) 進行為期兩年的致癌性研究，並未於任何器官發現藥物誘發性腫瘤。

Pioglitazone經過一系列基因毒性試驗，發現並無致突變性，試驗包括Ames細菌分析、哺乳類細胞正向突變分析(CHO/HPRT與AS52/XPRT)、中國倉鼠肺細胞*體外*細胞遺傳學分析、非計畫性DNA 合成檢測，以及體內微核分析。

對雄性與雌性大鼠，於交配期與懷孕期之前與期間，投予最高口服劑量pioglitazone 40 mg/kg (依據體表面積 mg/m^2，約為MRHD的9倍)，並未發現對生殖能力有不良作用。

13.2 動物毒理學/藥理學

Pioglitazone

口服pioglitazone的小鼠(100 mg/kg)、大鼠(4 mg/kg以上)、犬(3 mg/kg)，發現心臟擴大(依據體表面積mg/m^2)，小鼠、大鼠、犬約為MRHD的11、1、2倍。一項為期1年的大鼠試驗中，口服劑量160 mg/kg (依據體表面積 mg/m^2，約為 MRHD 的 35 倍)，由於顯著的心臟功能障礙，造成藥物相關的早期死亡。一項為期13週的猴子試驗中，口服劑量8.9 mg/kg 以上(依據體表面積mg/m^2，約為MRHD的4倍)，發現心臟擴大，但為期52週的試驗中，最高口服劑量32 mg/kg(依據體表面積mg/m^2，約為MRHD的13倍)，則未發現此情形。

14 臨床試驗

以飲食及運動或metformin單一療法，無法有效控制血糖的第二型糖尿病患者，進行alogliptin併用pioglitazone試驗。

雖然未針對Oseni進行臨床療效試驗，但已證實Oseni與alogliptin併用pioglitazone錠劑的生體相等性，且有4項第三期臨床試驗，證實alogliptin併用pioglitazone的療效。

相較於alogliptin或pioglitazone單一療法，以Oseni治療的第二型糖尿病患者，A1C產生具臨床意義的統計顯著改善。如同典型的第二型糖尿病藥物試驗，以Oseni治療的平均A1C降低幅度，顯然與A1C由基準點上升的程度相關。

飲食及運動無法有效控制血糖的第二型糖尿病患者，Alogliptin 與 Pioglitazone 合併療法

為期26週的雙盲活性藥物對照試驗中，共655名飲食及運動無法有效控制血糖的患者(基準點A1C 平均值 = 8.8%)，隨機分配至接受每日一次alogliptin 25 mg單一療法、pioglitazone 30 mg單一療法、alogliptin 12.5 mg與pioglitazone 30 mg治療、alogliptin 25 mg與pioglitazone 30mg治療。

相較於alogliptin 25 mg單一療法、pioglitazone 30 mg單一療法，併用alogliptin 25 mg與pioglitazone 30 mg的患者，A1C與空腹血漿葡萄糖，比基準點顯著改善(*表11*)。相較於alogliptin 25 mg單一療法、pioglitazone 30 mg單一療法，第2週至第26週期間，併用alogliptin 25 mg與pioglitazone 30 mg每日一次，使空腹血漿葡萄糖(FPG)顯著下降。需要血糖救援治療的比例，alogliptin 25 mg併用pioglitazone 30 mg治療組為3%，alogliptin 25 mg單獨治療組11%，pioglitazone 30 mg單獨治療組6%。

A1C的改善，不受性別、年齡、基準點BMI等因素影響。

Alogliptin與pioglitazone併用，平均體重增加與pioglitazone單一療法的患者相近。

表 11：飲食及運動無法有效控制血糖的患者，接受alogliptin併用pioglitazone試驗中，第26週的血糖數據*			
	Alogliptin 25 mg	**Pioglitazone 30 mg**	**Alogliptin 25 mg + pioglitazone 30 mg：**
A1C (%)	N=160	N=153	N=158
基準值 (平均)	8.8	8.8	8.8
相較於基準點的變化 (校正後平均值†)	-1	-1.2	-1.7
與 alogliptin 25 mg 的差異 (校正後平均值† 95% 信賴區間)			-0.8‡ (-1, -0.5)
與 pioglitazone 30 mg 的差異 (校正後平均值† 95% 信賴區間)			-0.6‡ (-0.8, -0.3)
達到 A1C≤7% 的患者百分比 (n/N)	24% (40/164)	34% (55/163)	63% (103/164)‡
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=162	N=157	N=162
基準值 (平均)	189	189	185
相較於基準點的變化 (校正後平均值†)	-26	-37	-50
與 alogliptin 25 mg 的差異 (校正後平均值† 95% 信賴區間)			-25‡ (-34, -15)
與 pioglitazone 30 mg 的差異 (校正後平均值† 95% 信賴區間)			-13‡ (-22, -4)

* 意圖治療族群，採用試驗中的最後觀察值。 †以最小均方校正治療、地理區域、基準值。

‡ 相較於 alogliptin 25 mg 或 pioglitazone 30 mg，p ≤0.01。

Metformin 單一療法無法有效控制血糖的第二型糖尿病患者，接受 Alogliptin 與 Pioglitazone 合併療法

在第二項為期26週的雙盲安慰劑對照試驗中，共1554名已使用metformin的患者(基準點A1C平均值 = 8.5%)，隨機分配至12個雙盲治療組：安慰劑；單獨使用 alogliptin 12.5 mg或25 mg；單獨使用pioglitazone 15 mg、30 mg、45 mg；或alogliptin 12.5 mg或25 mg併用pioglitazone 15 mg、30 mg 或 45 mg。治療期間，患者接受穩定劑量的 metformin 治療 (劑量中位數 = 1700 mg)。

以metformin做為背景治療時，相較於加入安慰劑、alogliptin 單一療法、pioglitazone單一療法，併用alogliptin與pioglitazone，A1C與空腹血漿葡萄糖，比基準點顯著改善(*表12*，*圖 3*)。需要血糖救援治療的比例，接受alogliptin 25 mg 併用15 mg、30 mg、45 mg pioglitazone治療組分別有4%、5%、2%，安慰劑組有33%，alogliptin 25 mg治療組有13%，接受pioglitazone 15 mg、30 mg、45 mg單一療法的患者分別有10%、15%、9%。

A1C的改善，不受性別、年齡、基準點BMI等因素影響。Alogliptin與pioglitazone併用，平均體重增加與pioglitazone一療法的患者相近。

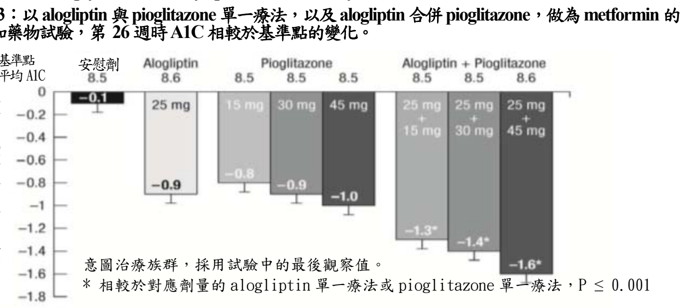
表12：第二型糖尿病患者，以 Alogliptin 與 Pioglitazone 單一療法與合併治療，第 26 週的血糖數據*								
	安慰劑	Alogliptin 25 mg	Pioglitazone 15 mg	Pioglitazone 30 mg	Pioglitazone 45 mg	Alogliptin 25 mg + pioglitazone 15 mg	Alogliptin 25 mg + Pioglitazone 30 mg	Alogliptin 25 mg + pioglitazone 45 mg
A1C (%)	N=126	N=123	N=127	N=123	N=126	N=127	N=124	N=126
基準值(平均)	8.5	8.6	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.6
與pioglitazone的差異 (校正後平均值†95% 信賴區間)	-	-	-	-	-	-0.5‡ (-0.7,-0.3)	-0.5‡ (-0.7,-0.3)	-0.6‡ (-0.8,-0.4)
與alogliptin的差異 (校正後平均值† 95%信賴區間)	-	-	-	-	-	-0.4‡ (-0.6,-0.1)	-0.5‡ (-0.7,-0.3)	-0.7‡ (-0.9,-0.5)
達到A1C≤7%的患者百分比	6% (8/129)	27% (35/129)	26% (33/129)	30% (38/129)	36% (47/129)	55% (71/130)‡	53% (69/130)‡	60% (78/130)‡
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=129	N=126	N=127	N=125	N=129	N=130	N=126	N=127
基準值(平均)	177	184	177	175	181	179	179	178
相較於基準點的變化(校正後平均值† 95%信賴區間)	7	-19	-24	-29	-32	-38‡	-42‡	-53‡
與pioglitazone的差異(校正後平均值† 95%信賴區間)	-	-	-	-	-	-14‡ (-24,-5)	-13‡ (-23,-3)	-20‡ (-30,-11)
與alogliptin的差異 (校正後平均值† 95%信賴區間)	-	-	-	-	-	-19‡ (-29,-10)	-23‡ (-33,-13)	-34‡ (-44,-24)

* 意圖治療族群，採用試驗中的最後觀察值。

† 以最小均方校正治療、地理區域、metformin 劑量、基準值。

‡ 相較於 alogliptin 單一療法與 pioglitazone 單一療法，p ≤ 0.01

圖 3：以 alogliptin 與 pioglitazone 單一療法，以及 alogliptin 合併 pioglitazone，做為 metformin 的附加藥物試驗，第 26 週時 A1C 相較於基準點的變化。



Metformin 併用 pioglitazone 血糖控制不佳的第二型糖尿病患者，以 alogliptin 做為附加療法

為期52週的活性對照藥物試驗中，共803名患者接受每日pioglitazone 30 mg與metformin 1500 mg以上或最大耐受劑量，仍控制不良(基準點A1C平均值= 8.2%)，在4週的單盲安慰劑導入期後，隨機分配至接受附加alogliptin 25 mg，或pioglitazone 30 mg調整為45 mg治療。

患者接受穩定劑量的metformin治療(劑量中位數 = 1700 mg)。在52週的治療期間，未達到高血糖預設目標的患者，接受血糖救援治療。

在26與52週時，合併pioglitazone、metformin、alogliptin 25 mg治療的患者，A1C與空腹血漿葡萄糖顯著低於 pioglitazone 30 mg調整為45 mg治療組(*表13，僅顯示第52週的結果*)。需要血糖救援治療的比例，alogliptin 25 mg 併用 pioglitazone 30 mg 及metformin治療組為11%，pioglitazone 30 mg調整為45 mg且併用metformin治療組22%。

A1C 的改善，不受性別、年齡、種族、基準點 BMI 等因素影響。兩個治療組的平均體重增加情況相近。脂質的影響相近。

表13：Metformin 與 Pioglitazone 合併療法，並以 Alogliptin 做為附加療法的有效藥物對照試驗，第 52 週的血糖數據*		
	Alogliptin 25 mg + Pioglitazone 30 mg + Metformin	**Pioglitazone 45 mg + Metformin**
A1C (%)	N=397	N=394
基準值 (平均)	8.2	8.1
相較於基準點的變化 (校正後平均值†)	-0.7	-0.3
與 Pioglitazone 45 mg + Metformin 的差異 (校正後平均值† 95% 信賴區間)	-0.4‡ (-0.5, -0.3)	—
達到 A1C <7%的患者百分比 (n/N)	33% (134/404)§	21% (85/399)
FPG (mg/dl)	N=399	N=396
基準值 (平均)	162	162
相較於基準點的變化 (校正後平均值†)	-15	-4
與 Pioglitazone 45 mg + Metformin 的差異 (校正後平均值† 95% 信賴區間)	-11§ (-16, -6)	—

* 意圖治療族群，採用試驗中的最後觀察值。

† 以最小均方校正治療、基準值、地理區域、基準點 metformin 劑量。

‡ 於單側顯著水準 0.025 下，不劣於且顯著優於 metformin + pioglitazone。

§ 相較於 pioglitazone 45 mg + metformin，p < 0.001。

Alogliptin 做為 thiazolidinedione 的附加療法

為期26週的安慰劑對照試驗中，評估以alogliptin做為pioglitazone的附加療法，治療第二型糖尿病患者的療效及安全性。493名以thiazolidinedione單一療法，或併用metformin或磺醯尿素治療，但血糖控制不佳的患者(基準點A1C平均值= 8%)，隨機分配至接受alogliptin 12.5 mg、alogliptin 25 mg、安慰劑治療。治療期間，患者維持固定劑量的pioglitazone治療(劑量中位數=30 mg)，而隨機分配前也以metformin治療(劑量中位數 = 2000 mg)，或磺醯尿素治療(劑量中位數= 10 mg)的患者，於治療期間維持合併療法。所有患者在隨機分配之前，皆先進入4週的單盲安慰劑導入期。隨機分配之後，繼續指導所有的患者飲食和運動。在26週的治療期間，未達到高血糖預設目標的患者，接受血糖救援治療。

第26週時，相較於附加安慰劑，以pioglitazone附加每日一次alogliptin 25 mg治療的患者，A1C與空腹血漿葡萄糖，比基準點顯著改善(*表14*)。需要血糖救援治療的比例，alogliptin 25 mg治療組為9%，安慰劑組12%。

A1C的改善，不受性別、年齡、基準點BMI、基準點pioglitazone劑量等因素影響。以alogliptin與安慰劑，併用pioglitazone治療的患者，平均體重上升相近。脂質的影響相近。

表 14：以Alogliptin做為Pioglitazone的附加療法、安慰劑對照試驗第26週的血糖數據*		
	Alogliptin 25 mg + Pioglitazone	**安慰劑 + Pioglitazone**
A1C (%)	N=195	N=95
基準值(平均)	8	8
相較於基準點的變化(校正後平均值†)	-0.8	-0.2
與安慰劑的差異 (校正後平均值† 95% 信賴區間)	-0.6‡ (-0.8, -0.4)	—
達到A1C <7%的患者百分比 (n/N)	49% (98/199)‡	34% (33/97)
FPG (mg/dL)	N=197	N=97
基準值 (平均)	170	172
相較於基準點的變化 (校正後平均值†)*	-20	-6
與安慰劑的差異 (校正後平均值† 95% 信賴區間)	-14‡ (-23, -5)	—

* 意圖治療族群，採用試驗中的最後觀察值。

† 以最小均方校正治療、基準值、地理區域、基準點治療藥物 (pioglitazone、pioglitazone + metformin、pioglitazone + 磺醯尿素)、基準點 pioglitazone 劑量。

‡ 相較於安慰劑，p<0.01。

心臟血管安全性試驗

一項隨機，雙盲，安慰劑對照的心血管預後試驗（EXAMINE）被執行以評估 ALOGLIPTIN 對心血管的風險。此試驗比較 ALOGLIPTIN（N=2701）和安慰劑（n =2679）附加於糖尿病和動脈粥樣硬化性血管疾病（ASCVD）的標準治療照護時的主要心血管不良事件（MACE）的風險。此試驗是以事件為導向且追蹤病人直到足夠數量的主要試驗的不良事件發生。

符合條件的患者為於隨機分配前血糖基線值控制不良（如 HbA1c >6.5%）且因急性冠狀動脈綜合症狀事件（如急性心肌梗塞或需住院治療之不穩定型心絞痛）已住院 15 至 90 天前的第 2 型糖尿病成年人。ALOGLIPTIN 的劑量是以基線值時每劑量和給藥建議的預估腎功能為依據 [見用法用量(2.2)]。急性冠狀動脈綜合症狀事件與隨機分配間的平均時間約為 48 天。

此族群的平均年齡為 61 歲。大多數患者為男性（68%），白人（73%），且招收自美國以外的地區（86%）。亞洲人和黑人患者分別佔總人數的 20%和 4%。在隨機分配時患者被診斷有第 2 型糖尿病的時間已大約 9 年，87%之前已患心肌梗塞且 14%目前是吸煙者。普遍的共病狀況分別高血壓（83%）和腎功能不全（27% 的 eGFR≤60 毫升/分鐘/ 1.73m^2）。於基線值時隨機分配至 ALOGLIPTIN 和安慰劑的患者所使用的藥物於治療糖尿病（例如， metformin 73%，磺胺類 54%，胰島素 41%），和 ASCVD（例如，Statin 類為 94%，阿司匹林 93%，renin-angiotensin system 阻斷劑 88%，β，阻斷劑 87%）相似。在試驗中，可以調整用來治療糖尿病和 ASCVD 的藥物，以確保這些情況的醫療照護遵守當地所建議的臨床醫療照護準則。

於 EXAMINE 的主要試驗目的為第一次發生 MACE 的時間，定義為心血管死亡，非致死性心肌梗死（MI），或非致死性中風的組合。此試驗的設計是要排除先設定的風險率 1.3 以為 MACE 的風險比。暴露於研究藥物的中間值為 526 天且 95%的病人追蹤至試驗完成或死亡。

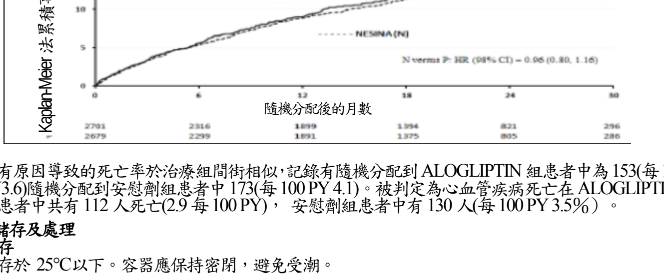
表 15 列出了主要研究目的 MACE 組合的試驗結果及各成份對主要研究目的 MACE 組合的結果。信賴區間的上限為 1.16 並排除大於 1.3 的風險率。

表 15 EXAMINE 中具有 MACE 的病患					
發生第一次事件組合	ALOGLIPTIN		安慰劑		風險率
	病患數(%)	每 100PY* 比率	病患數(%)	每 100PY* 比率	(98 % CI)
心血管死亡，非致死性 MI，或非致死性中風(MACE)	N=2701		N=2697		
	305 (11.3)	7.6	316 (11.8)	7.9	0.96 (0.80, 1.16)
心血管死亡	89 (3.3)	2.2	111 (4.1)	2.8	
非致死性 MI	187 (6.9)	4.6	173 (6.5)	4.3	
非致死性中風	29 (1.1)	0.7	32 (1.2)	0.8	

*Patient Years (PY)

治療組第一次發生主要試驗目的 MACE 組合的時間，基於 Kaplan-Meier 法累積事件概率如圖 4。安慰劑組和 ALOGLIPTIN 組的曲線在整個試驗期間重疊。兩個治療組在隨機分配後最初 60 天內觀察到最高的 MACE 發生率(每 100 PY14.8 MACE)，第一年的 60 天到結束後開始減弱(每 100 PY 8.4)且追蹤 1 年後為最低(每 100 PY 5.2)。

圖 4 於 EXAMINE 試驗中 MACE 累積率



所有原因導致的死亡率於治療組間街相似，記錄有隨機分配到 ALOGLIPTIN 組患者中為 153(每 100 PY3.6)隨機分配到安慰劑組患者中 173(每 100 PY 4.1)。被判定為心血管疾病死亡在 ALOGLIPTIN 組患者中共有 112 人死亡(2.9 每 100 PY)， 安慰劑組患者中有 130 人(每 100 PY 3.5%）。

9 儲存及處理

儲存

儲存於 25°C以下。容器應保持密閉，避免受潮。

製造廠 : Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka plant)
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-Ku, Osaka 532-8686, Japan

分裝廠 : Packaging Coordinators, LLC
2200 Lake Shore Drive, Woodstock, Illinois 60098, USA

包裝廠 : 歐帕生技醫藥股份有限公司
新竹縣湖口鄉光復路 1 號

藥商 : 台灣武田藥品工業股份有限公司
台北市南京東路三段 217 號 7 樓
電話: 0800 008999