

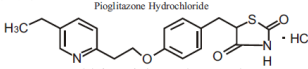
"正和" 糖立敏錠 15毫克 Diazone Tablets 15mg "C.H."

(Pioglitazone Hydrochloride)

糖立敏是一種口服降糖藥藥物，其主要作用是降低血糖抵抗，用於治療2型糖尿病（即非糖尿病依賴性糖尿病NIDDM或成年型糖尿病）。藥理研究發現，它可以改善肌肉及脂肪組織對胰岛素的敏感度，並抑制肝臟的糖質新生作用（gluconeogenesis）。本廠改善血糖的控制，同時降低血中膽固醇濃度。

【物化性質】

Pioglitazone (1-5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl)-2,4-thiazolidinedione monohydrochloride不同於磺基羧基類藥物 (sulfonylureas)、雙胍類藥物 (metformin) 或α-葡萄糖苷酶抑制劑 (α-glucosidase inhibitors)。與其他這類藥物的化學分類及藥理作用不同。本藥由化學合成，分子內含有一個不對稱的碳，以消旋混合物 (racemic mixture) 形式使用，左體與右體 (c) 鏡像同構像化合物 (enantiomer) 會相互轉換，但在藥理作用上並無不同。其結構如下所示：



Pioglitazone Hydrochloride是無色的白色結晶狀粉末，分子式為C₂₁H₂₄N₂O₅·HCl，分子量392.90，可溶於N,N-二甲基formamide，微溶於無水乙醇，極微溶於丙酮及acetonitrile，不溶於水，且不溶於乙醚。

(成分)
每錠中含有
Pioglitazone Hydrochloride.....16.5mg
(equivalent to pioglitazone.....15mg)
(賦形劑)
Lactose Monohydrate, Alginate acid, Mannitol, HPC-L, Carboxymethyl cellulose calcium, Stearic acid, Tale, Tween 20

【禁忌】
對本藥的成分會發生藥物過敏的患者。

【警告】
(一)Thiazolidinedione類藥物，包括藥品成分(Rosiglitazone, Pioglitazone)，在某些病人族群有導致心臟衰竭或加重其充血性心臟衰竭之嚴重不良反應。病患一開始使用藥品名稱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之徵候(包括快速體重增加、呼吸困難、和/或水腫)，倘若發現上述症狀，應即暫停服用本品藥品治療。進一步考慮停止本品藥品或降低治療劑量。
(二)Pioglitazone之建議用法或用法與心臟衰竭患者應避免。心臟衰竭患者第三或第四級心臟病心臟協會「NYHA」Class III或IV cardiac status)的病人禁止使用本藥。

Diazone類似其他的thiazolidinediones，單獨使用與其他抗血糖藥物如insulin合併療法時，會產生體重增加，體重增加可能引起充血性心臟衰竭的症狀。患者應密切注意心臟衰竭的徵候與症狀(請參看3.給藥者的訊息)。如發生心臟狀況的不良反應時，應停止服用本藥。由於第三級心臟病會訂定的第三及第四級心臟衰竭患者未參與Pioglitazone臨床試驗，故Diazone不建議使用於下列病人：
(1) 充血性心臟衰竭 (2) 充血性肺水腫

在美國的16週、雙盲、安慰劑對照試驗中，565位服用insulin的第二型糖尿病患者，分別接受Pioglitazone 15mg、30mg或安慰劑。此試驗包括長期糖尿病患者及有下列疾病的病人：動脈高血壓 (57.2%)、周邊神經病變 (22.6%)、冠狀動脈心臟病 (19.6%)、視網膜病變 (13.1%)、心肌梗塞 (8.3%)、血管疾病 (6.4%)、心絞痛 (4.4%)、中風和/或暫時性缺血 (4.1%) 及充血性心臟衰竭 (2.3%)。

在此試驗中，191位接受 Pioglitazone 15mg 併用insulin的患者中有2位 (1.1%) 以及188位接受 Pioglitazone 30mg併用insulin的患者中有2位 (1.1%)，皆發現有充血性心臟衰竭，而在187位單獨使用insulin的患者中並未發現。這4位患者皆有心血管疾病的病史，包含冠狀動脈疾病、previous CABG procedure和心臟衰竭。此試驗結果並不能確定它未來預期與insulin併用會增加充血性心臟衰竭的危險性。
【使用上的注意事項】：
為期兩年的致效性試驗：在慢性大腸的膀胱有發現腫瘤。除此之外，為期兩年的PRoactive臨床試驗中，隨服分派服用Pioglitazone的205位病人中有14位(0.54%)、隨服分派服用安慰劑的263位病人中有5位(0.19%)被診斷出膀胱癌。若排除服用試驗藥物未滿一年即診斷為膀胱癌的患者，則Pioglitazone治療組的膀胱癌患者有6例(0.23%)。安慰劑組有2例(0.08%)。試驗完成後有一大群的人額外被觀察最多達10年，且很少額外補種Pioglitazone。在PRoactive試驗及追蹤觀察共13年時，膀胱癌發生率在Pioglitazone組與安慰劑組之間沒有差別約1.00 [95% CI 0.59-1.72]。關於服用Pioglitazone的病人，其膀胱癌風險的觀察性研究結果不盡相同，有些沒有發現Pioglitazone與膀胱癌風險增加有關，而有些則有。一項在英國進行的為期10年的大型前瞻性觀察性世代研究中，發現單獨服用Pioglitazone的糖尿病病人相較於不曾服用的人，膀胱癌的風險沒有統計上顯著增加約1.06 [95% CI 0.69-1.26]。一項與前列腺癌統計的追溯性世代研究中，發現單獨服用Pioglitazone與膀胱癌有統計上的顯著相關(RR 1.63 [95% CI 1.22-2.19]。在一些研究中有沒有發現Pioglitazone的某種劑量或某種服用時間與膀胱癌的相關性，包括這個在美國的10年觀察性研究。然而在其他研究則有，因這些研究和其他研究這有的限制及不一致的結果無法做出明確觀察資料。Pioglitazone可能增加膀胱癌的風險增加有關。若有資料不足以判定服用Pioglitazone是否為泌尿道膀胱癌之促發因子。因此，本藥不適用於進行性膀胱癌患者；曾有膀胱癌病史的患者，則應避免本藥控制血糖的效益與癌症復發的未知風險。
依文獻記載

1.一般的注意事項
本藥於糖尿病存在的情況下才能發揮抗高血糖的作用，因此不應使用於第1型糖尿病患者或用來治療糖尿病酮酸血症。
(1) 低血糖：當患者合併使用本藥和糖尿病或其他口服降糖藥物時，可能有低血糖發生的危險。因此可能要求患者含有低血糖的症狀。
(2) 充血性：在美國之安慰劑對照臨床試驗中，並不包含第三級心臟協會 (NYHA) 訂定的第三級及第四級心臟衰竭患者，無論是單獨使用Pioglitazone或是Pioglitazone併用sulfonylurea或metformin的患者。相較於安慰劑組，皆沒有增加因血糖過度降低引起的嚴重心臟不良反應。在Pioglitazone併用insulin的臨床試驗中，少數發生心臟衰竭病例可能與服用本品充血性心臟衰竭(請參見【警告】)。由於第三級及第四級心臟衰竭患者未參與Pioglitazone臨床試驗，故Diazone不適用於於第三級心臟協會訂定的第三級及第四級心臟衰竭患者。在Pioglitazone上市後，無論是曾有或無心臟衰竭的病患，皆曾充血性心臟衰竭的報告。
(3) 水腫：本藥對水腫患者必須謹慎使用。在所有的安慰劑對照臨床試驗中，Pioglitazone發生水腫的頻率多於安慰劑組 (請參見【不良反應】)。Pioglitazone上市後，亦曾觀察服用本藥引起或加重水腫的報告。
(4) 體重增加：不論是單獨使用或與其他抗血糖藥物合併使用，患者的體重會隨著服用Pioglitazone劑量的增加而上升。(請參見圖表1) 目前尚不清楚有關體重上升的機轉，但有可能與體重增加和高脂血症相關。

表1在Pioglitazone雙盲臨床試驗期間-體重對基準點的改變

	對照組 (安慰劑)	Pioglitazone 15mg	Pioglitazone 30mg	Pioglitazone 45mg
中位數 (25%/75%分位值)	中位數 (25%/75%分位值)	中位數 (25%/75%分位值)	中位數 (25%/75%分位值)	中位數 (25%/75%分位值)
單獨療法	-1.4 (-2.7/0.0) n=79	0.9 (-0.5/3.4) n=79	1.0 (-0.9/3.4) n=79	2.6 (0.2/5.4) n=79
Sulfonylurea	-0.5 (-1.6/0.7) n=187	2.0 (0.2/3.2) n=183	2.7 (1.1/4.5) n=186	N/A
合併療法	Metformin -1.4 (-3.2/0.3) n=180	N/A	1.4 (-0.9/3.0) n=187	N/A
Insulin	0.2 (-1.4/1.4) n=182	2.3 (0.5/4.3) n=190	3.6 (1.4/5.8) n=188	-N/A

(5) 肝損：對具糖尿病抗拒或不排解的停經前婦女，服用thiazolidinediones類藥物 (包含本藥) 可能導致徵候性肝損，因為改善了胰島素敏感度，這些患者如果沒有適當的避孕措施，即有懷孕的危險。
(6) 血水：本藥可能造成血紅素及血球比容降低，並降低肝的臨床試驗。Pioglitazone治療的患者，其血紅素平均降低2%~4%。這樣的改變主要發生在治療的前4~12週，其後維持穩定。此改變可能與血漿體積增加有關，與任何顯著的血紅素反應無關。(請參見【不良反應】-實驗室異常反應)。
(7) 肝功能：另一項關於thiazolidinediones類藥物的Pioglitazone，已知有特異性肝毒性相關，而於上市後隨服用前無徵狀的病例發生肝臟衰竭、肝臟移殖及死亡的報告。Pioglitazone在取得許可前，對於第二型糖尿病患者所進行的對照臨床試驗，與安慰劑組比較，troglitazone的發生率比許多臨床試驗觀察的肝臟酶升高(ALT>3倍正常值上限)情形，但少數病例報告發生肝毒性事件。Pioglitazone全世界的病例發生肝臟衰竭、肝臟移殖及死亡的報告。Pioglitazone有2500位以上第2型糖尿病患者服用過Pioglitazone，其中並無顯著顯示有顯著引起肝毒性或ALT顯著升高的報告。在美國之安慰劑對照臨床試驗中，1525位接受Pioglitazone治療患者有4位 (0.26%) 及793位安慰劑治療患者有2位 (0.25%) 發生ALT值>3倍正常值上限。接受本藥治療的患者其ALT值以上升為可逆，且不清楚是否和Pioglitazone的治療有關。於Pioglitazone上市後的使用經驗中，曾觀察肝損炎與肝臟酶率≥3倍正常值上限的報告。極少數病例引起或未能引起死亡的肝臟衰竭有關，然而其因果關係仍未建立。和Pioglitazone結構相關的troglitazone在美國已被禁藥，該藥已知和特異性肝毒性相關，且有極少數的病例發生肝臟衰竭、肝臟移殖及死亡。參看其他尚未完成的大型、長期對照臨床試驗結果及上市後臨床大量服用本藥所引起的安全性資料，建議使用Pioglitazone的患者必須定期監測肝臟酵素。所有使用Pioglitazone的患者應於治療前接受血清ALT (alanine transaminase) 檢測，用藥後第一年應每2個月1次、第一年後應定期接受該檢測。同時，若患者有肝功能異常的症狀發生，例如：嘔心、嘔吐、疲勞、食慾減退及尿尿顏色變暗 (dark urine)，也應即求醫檢測。實驗室未明確前，應立即停止服用Pioglitazone的治療以確權判定。如果發生黃疸現象，則應停藥。
Pioglitazone不應使用於臨床證明顯的活動性肝損或ALT值超過2.5倍正常值上限的患者。肝臟酶值上升的報告 (ALT在1~2.5倍正常值上限之間)，不論是在基線或本藥治療中應評估了肝臟酶升高的原因。此患者，每兩週應接受肝臟酶值用本藥治療時必須謹慎，並接受適當的臨床追蹤，包括更頻繁的肝臟酶值監測。如果血清transaminase值增高 (ALT>2.5倍正常值上限)，肝功能檢測的評估必須更加頻繁，直到ALT恢復正常或回到治療前出現的水平。若ALT值超過3倍正常值上限，應停止治療。如果ALT值仍維持大於3倍正常值上限出現此現象，則應立即停止治療，則應立即停止治療。
對於那些使用Pioglitazone時曾發生肝臟異常、肝功能障礙或黃疸現象的患者，目前尚無資料評估其使用本藥之安全性。本藥不應使用於服用Pioglitazone出現黃疸的患者。

2.實驗室監測
定期測量空腹血糖及HbA_{1c}值，以監測血糖控制和治療效果。(請參見【使用上的注意事項】-1.一般的注意事項：(7) 肝功能、不良反應-實驗室異常反應 (2) transaminase血清濃度])
建議所有患者使用本藥前及治療期間須定期監測肝臟酵素。(請參見【使用上的注意事項】-1.一般的注意事項：(7) 肝功能、不良反應-實驗室異常反應 (2) transaminase血清濃度])

3.給藥者的訊息
告知患者遵守飲食指示及定期量血糖和HbA_{1c}檢測很重要。在特殊狀況，如發燒、創傷、感染或手術時，藥物劑量可能需改變。此時應者應立即尋求醫師的指示。
患者服用Diazone如發現異常體重增加、水腫、呼吸短促或其他心臟衰竭的症狀時，應立即告知醫師。
患者應告知如在治療前、治療第一年時每2個月1次及之後定期抽血檢測肝功。此外，應告知如有無無法解釋的嘔心、嘔吐、疲勞、食慾減退或尿尿顏色變暗，應立即尋求醫師指示。
應告知患者每日服用本藥一次。本藥可飯前或飯後服用。如果當天未服藥，不可隔天加倍服用。
當本藥與糖尿病或口服降糖藥物併用時，應對患者及其家屬說明發生低血糖的危險性、其症狀和治療及可能誘發的情況。
因具糖尿病抗拒或不排解的停經前婦女，使用本藥可能造成徵候性肝損，必須考慮避孕措施。由於在臨床試驗中並未研究這種可能造成徵候性肝損的作用，因此該作用發生的機率仍未知。

4.藥物交互作用
(1)口服避孕藥：另一種thiazolidinedione和含有ethinyl estradiol、norethindrone的口服避孕藥併用時，會造成血清二氧黃血中濃度降低約30%，可能失去避孕效果。對於同時服用Diazone和口服避孕藥的藥物動力學尚未評估。因此，同時服用Diazone對口服避孕藥的患者對於避孕效果應格外謹慎。
(2) Glipizide：在健康的自願者，同時服用Diazone (45 mg 每日一次) 及glipizide (5.0mg 每日一次) 連續7日，並不會改變glipizide穩定態的藥物動力學。
(3) Digoxin：在健康的自願者，同時服用Diazone (45 mg每日一次) 及digoxin (0.25mg 每日一次) 連續7日，並不會改變digoxin穩定態的藥物動力學。
(4) Warfarin：在健康的自願者，同時服用Diazone (45 mg 每日一次) 及warfarin連續7日，並不會改變warfarin穩定態的藥物動力學。除此之外，Diazone對於接受慢性warfarin治療的患者，臨床對凝血時間並無顯著影響。
(5) Metformin：在健康的自願者，同時服用metformin (1000 mg) 及Diazone (45mg 每日一次) 連續7日並不會改變metformin單一劑量的藥物動力學。
Cytochrome P450的異構物CYP3A4負責部分pioglitazone的代謝。針對Diazone和其他由該酵素代謝的藥物，例如：erythromycin, astemizole, calcium channel blockers, cisapride, corticosteroids, cyclosporine, HMG-CoA, reductase inhibitors, tacrolimus, triclozanil and trimetrexate，以及抑制的藥物如ketoconazole和itraconazole之正在的藥物動力交互作用試驗則尚未執行。於體外試驗，ketoconazole似乎會顯著抑制pioglitazone的代謝 (請參見【臨床藥理學-3代謝】)。由於其他資料尚未完成，服用Ketoconazole的患者併用Diazone時，應更頻繁地評估血糖控制。

5.致畸性、致突變性及生殖力的損害
以慢性及急性大鼠進行二年致效性試驗，其口服劑量高達63mg/kg (3μg/mg 換算，約為人體最大口服建議劑量45mg的14倍)，除了膀胱之外並沒有在其他器官發現藥物引起的腫瘤。當控制劑量為4mg/kg/日以上時 (3μg/mg換算，相當於人體最大口服建議劑量)，於雄鼠發現良性及/或惡性的泌尿道細胞癌瘤。對於這一在雄鼠的發現和人體的臨床性並不清楚。另一為期2年以雄性及雌性小鼠進行的致效性試驗，其口服劑量高達100mg/kg/日 (3μg/mg換算，約為人體最大口服建議劑量的11倍)，並無任何器官發現有藥物引起的腫瘤。
在對雌性大鼠細胞Pioglitazone組 (0.72%) 及安慰劑組 (0.88%) 的患者，會找到惡性的異常尿尿細胞學結果。
於一連串基因毒性試驗中，包含Ames細菌分析、哺乳類細胞基因毒性的突變性試驗 (CHO/HPT和ASS2/XPRT)、利用CHL細胞的體外細胞基因分析、不定期的DNA合成分析及體外轉錄仁分析等。Pioglitazone HCl顯示並無致突變性。
在交配及受孕前後投與雄性及雌性大鼠高達40mg/kg/日Pioglitazone HCl的口服劑量 (mg/mg換算，約為人體最大口服建議劑量的9倍)，並未發生影響生殖力之副作用。

6.動物毒理學
口服投與小鼠 (100mg/kg)、大鼠 (4mg/kg及更高劑量) 及狗 (3mg/kg pioglitazone HCl，曾發現有心臟肥大的現象 (3μg/mg換算，投與小鼠、大鼠及狗的劑量，分別約為人體最大口服建議劑量的11倍、1倍及2倍)。在一個持續一年的大鼠試驗中，口服劑量達到160mg/kg/日 (3μg/mg換算，約為人體最大口服建議劑量的35倍)，曾出現由於明顯心臟功能異常導致死亡率增加。於一個13週的試驗中，口服投與劑量為0.9mg/kg及更高的劑量 (3μg/mg換算，約為人體最大口服建議劑量的4倍)，曾發現心臟肥大現象，但此現象的另一個5週週，口服劑量高達32mg/kg (3μg/mg換算，約為人體最大口服建議劑量的13倍) 的試驗中並沒有發現。
7.對妊娠的影響
孕婦用藥危險等級為C級。於發芽期形成口服投與大鼠80mg/kg或投與兔子160mg/kg的劑量，Pioglitazone並無致畸性 (3μg/mg換算，分別約為人體最大口服建議劑量的17倍及840倍)。對大鼠口服投與40mg/kg/日或更高劑量 (3μg/mg換算，約為人體最大口服建議劑量的10倍)，發現有延遲分娩及胎毒性 (embryotoxicity) 的現象 (由植入後後遺失Postimplantation losses 增加、發育延遲及胎兒體重減輕可證明)。於大鼠的後代並未發現任何功能或行為方面的毒性。對兔子口服投與160mg/kg (3μg/mg換算，約為人體最大口服建議劑量的40倍) 發現有胎毒性。在妊娠後期及哺乳對大鼠投與10mg/kg或更高劑量時 (3μg/mg換算，約為人體最大口服建議劑量的2倍)，發現其後代因營養不足而造成的產後發育延遲。
目前對孕婦安全性和控制良好的試驗。故本藥只有在權衡益處和胎兒危險性之後才可在懷孕時期使用。
目前資料強烈顯示，於懷孕期間血糖控制不正常和先天性異常發生率較高及嬰兒患病率和死亡率增加相關，因此大部分專家建議，懷孕期間應利用胰島素治療，使分娩儘可能地接近正常值。

8.對哺乳的影響
pioglitazone可移行至哺乳大鼠的乳汁中，但Pioglitazone是否移行至人類乳汁則仍未知。由於很多藥物會移行至人類乳汁，所以本藥不適合用於正在哺乳的婦女。
9.對小兒的投與
本藥對小兒安全性和效用尚未確立。
10.對高齡患者的投與
在Pioglitazone的安慰劑對照之臨床試驗中，將近500位患者年紀為65歲或以上，這些高齡患者較年輕患者間臨床安全性和安全性並無顯著差異。

【不良反應】
依文獻記載
在世界各地的臨床試驗中，3700位以上第2型糖尿病患者使用過Pioglitazone。美國的臨床試驗中，超過2500位患者使用過Pioglitazone，其中有1100位以上的患者使用6個月或更長的時間，有超過4500位患者使用1年或更久。表2將Pioglitazone與標準療法，每日投與7.5mg、15mg、30mg或45mg之安慰劑對照臨床試驗，不良反應發生率及種類。

表2Pioglitazone單獨療法、安慰劑對照臨床試驗：不良反應發生率及不良反應

	對照組 N=259	Pioglitazone 組 N=606
(%患者)		
上呼吸道感染	6.5	13.2
頭痛	6.9	9.1
鼻膜炎	4.6	6.3
肌肉痛	2.7	5.4
牙齒疾病	2.3	5.3
糖尿病病化	6.1	5.1
咽喉炎	0.8	5.1

Pioglitazone單獨使用或分別併用sulfonylureas、metformin或insulin時，大部份副作用不良反應的發生率相似。
Pioglitazone與sulfonylurea併用時，水腫的發生率高於單獨使用insulin。
在Pioglitazone與insulin併用療法試驗中 (n=379)，有10位患者發生呼吸困難的症狀，且在接受此療程時，曾有體重改變或水腫的情況發生。這10位患者中，有7位接受利尿劑來治療上述症狀。這些情形發生在insulin併用安慰劑的患者。
由於高血腫以外的不良反應而退出臨床試驗的比率，在安慰劑組為2.8%，Pioglitazone組為3.3%，二組相似。

Pioglitazone併用sulfonylurea或insulin的合併療法有輕度至中度的低血糖發生。安慰劑併用sulfonylurea組的患者有1%低血糖的報告，而Pioglitazone併用sulfonylurea組則有2%的報告。使用Pioglitazone與insulin合併療法與安慰劑治療患者有5%。Pioglitazone 15mg組有8%。Pioglitazone 30mg組有15% (請參見【使用上的注意事項】-1.一般的注意事項：(1) 低血糖)。

在美國的雙盲試驗中出現黃血發生報告。於Pioglitazone單獨療法，Pioglitazone 15mg及安慰劑組0.0%；與糖尿病併用療法，Pioglitazone組及安慰劑組皆為1.6%；Insulfonylurea併用療法，Pioglitazone組0.3%。安慰劑組1.6%；與metformin併用療法，Pioglitazone組1.2%，安慰劑組0.0%。在單獨療法的試驗中，Pioglitazone組與安慰劑組發生水腫的報告分別為4.8%及1.2%，在合併療法的試驗中，Pioglitazone併用sulfonylurea組與單獨使用sulfonylurea組，水腫的發生率分別是7.2%與2.1%；Pioglitazone併用metformin組與單獨使用metformin組，水腫的發生率分別是6.0%與2.5%；Pioglitazone併用insulin組與單獨使用insulin組，水腫的發生率分別是15.3%與7.0%，大部份病例輕度或中度水腫。(請參見【使用上的注意事項】-1.一般注意事項 (3) 水腫) 在insulin或Pioglitazone併用療法的16週臨床試驗中，insulin併用Pioglitazone組與單獨使用insulin組，充血性心臟衰竭發生率分別為1.1%與0%。(請參見【警告】充血性心臟衰竭或其他心臟作用))
實驗室異常反應

(1)血水藥：
本藥可能造成血紅素及血球比容降低。綜合所有的臨床試驗，Diazone治療的患者血紅素值平均降低2%~4%，一般來說，這些改變發生在治療前4~12週，其後維持穩定。此改變可能與血漿體積增加有關，與任何顯著的血紅素反應無關。
(2)Transaminase血清濃度：
在對照性觀察性試驗中，1562位Pioglitazone治療的第二型糖尿病患者有4位 (0.26%) 及793位安慰劑治療患者有2位(0.25%)，其ALT>3倍正常值上限。
美國所有Pioglitazone臨床試驗中，2561位Pioglitazone治療患者有10位(0.43%) 其ALT>3倍正常值上限。所有患者後續追蹤皆顯示升高的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平均均有下降的趨勢。在美國沒有不到0.12%以Pioglitazone治療的報告，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中，並無黃血性藥物反應導致肝臟衰竭的病例發生(請參見【使用上的注意事項】-7肝功功能))
(3)CPK值：
臨床試驗期間要求的實驗室檢測結果，發現在保護性、短暫的creatinine phosphokinase(CPK)值升高的現象。7位患者發生有單一、獨立CPK值大於10倍正常值上限 (2150-8610)。其中的5位仍繼續接受Pioglitazone，另外2位患者於CPK值升高時已完成試驗。CPK值升高再回復後並無任何明顯的臨床後遺症。上述案例與服用Pioglitazone的相關性仍未確定。

【服藥過量】
依文獻記載
在對照性觀察性試驗，曾報告有一個服用Pioglitazone過量的案例，一位男患者每日服用120mg連續4日，接著每日服用180mg連續7日。此患者否認於此期間有任何臨床上的症狀。如果有服藥過量的情況，應積極搜尋患者的臨床症狀及徵兆，提供適當的治療。

【適應症】：

第二型糖尿病患者(非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM)

說明：pioglitazone應以飲食及運動配合第二型糖尿病患者之血糖控制；pioglitazone可以單獨使用，或是與第一降血糖藥物加上飲食及運動仍無法有效控制血糖時，pioglitazone可以與sulfonylurea、metformin或insulin併用做為併療法。控制第二型糖尿病，必須遵包括營養學指導，必要時視體重以及運動。這些努力不僅在第二型糖尿病的初期治療時重要，在保持治療藥物的效果時亦同樣重要。

【用法用量】：

本藥每日服用一次，於飯前或飯後服用均可。

本藥須由醫師處方使用。

1.單獨療法

對於飲食及運動療法仍不能適當控制的第二型糖尿病患者可採用pioglitazone單獨療法，可由每日15mg或30mg開始，對pioglitazone起始劑量反應不良的患者，可增加劑量最高至每日45mg，而對於單獨療法反應不好的患者，應考慮採用合併療法。

2.合併療法

(1)Sulfonylurea：與sulfonylurea併用時pioglitazone劑量可由每日15 mg或30 mg開始，於加入pioglitazone療法之初，目前採用的sulfonylurea劑量仍可繼續維持。如果患者出現低血糖，則應降低sulfonylurea劑量。

(2)Metformin：與metformin併用時pioglitazone劑量可由每日15mg或30mg開始，於加入pioglitazone療法之初，目前採用的metformin劑量仍可繼續維持，對pioglitazone併用期間，亦未可能因低血糖而需要調整metformin劑量。

(3)Insulin：與insulin併用時pioglitazone劑量可由每日15mg或30mg開始，於加入pioglitazone療法之初，目前採用的insulin劑量仍可繼續維持。當患者併用pioglitazone及insulin時，如果患者出現低血糖或血糖濃度降低至100mg/dL以下，則insulin劑量可降低10%-25%，進一步劑量調整應視個別血糖降低反應而定。

3.最大建議劑量

單一療法或併用sulfonylurea、Metformin或insulin一起治療時，pioglitazone每日的劑量不應高於45mg。

4.其他

對於腎功能不全的患者並不建議調整劑量(請參照【臨床藥理學之藥物動力學及藥物代謝】)。若患者有臨床明顯的活性肝酶或血清transaminase提升(ALT>2.5倍正常值上限)的情況，則不應採用pioglitazone治療患者。【使用上的注意事項】：一般性的注意事項：肝功能的、臨床藥理學、特殊族群：肝功能不全的患者)，建議所有的患者於pioglitazone治療開始前及治療中定期接受肝臟酶的監測(請參照【使用上的注意事項-一般性的注意事項：肝功能】)。

目前尚無pioglitazone使用於18歲以下患者的資料，對於小兒患者不建議使用本藥。目前尚無使用pioglitazone併用另一種降血糖藥物治療糖尿病患者的資料。

【臨床藥理學】：依文獻記載

作用機轉：

pioglitazone與thiazolidinedione類的抗糖尿病藥物，必須有胰島素存在才有作用，可降低周邊組織與脂肪的胰島素阻抗而增加依賴胰島素的葡萄糖利用，並降低脂肪的葡萄糖產量。不同於磺基尿基類藥物，Pioglitazone並不會促進胰島素的分泌，它是peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-γ) 的強力高選擇性作用劑。

PPAR受體位於多種細胞核內具有重要作用的組織內，例如脂肪組織、骨髓及肝臟。活化PPAR-γ細胞核受體可以調整細胞核受體素作用影響而控制葡萄糖及脂質代謝的基因的轉錄。在糖尿病動物模式中，Pioglitazone能降低類似第二型糖尿病之高血糖，高胰島素血症及高三酰甘油血症等糖尿病症狀抵抗。在很多胰島素阻抗的動物模式中，可發現因pioglitazone所產生的代謝作用而導致依賴胰島素作用之組織反應性提高。

由於Pioglitazone能降低胰島素阻抗而增加加強血中胰島素作用，它在缺乏內生性胰島素的動物模式中，並不會降低血糖。

藥物動力學及藥物代謝：

服用每日一次的劑量後，血中總Pioglitazone (Pioglitazone+活性代謝物) 的濃度可維持24小時，7日內血中Pioglitazone及總Pioglitazone中量可達到穩定期。穩定期下，Pioglitazone的2種活性代謝物，代謝物III (M-III) 及IV (M-IV)，在血中的含量低於或甚至低於Pioglitazone本身的濃度。在健康自願者及第2型糖尿病患者的身上，Pioglitazone的佔總Pioglitazone血中平均濃度的30%-50%及由曲線下面積 (AUC) 的20%-25%。

每日使用15mg或30mg的劑量，Pioglitazone及總Pioglitazone之血清最大濃度(C_{max})，曲線下面積及血清最低濃度(C_{min}) 是成比例增加的。而在每日60mg的劑量下，這些數值轉低於成比例的增加。

吸收：

在空腹狀態下口服之後，在30分鐘內可於血中第一次測到Pioglitazone，达峰濃度的出現不超過2個小時，食物會稍延遲血中尖峰濃度出現的時間至3-4小時，並不改變吸收的程度。

分布：

单次投與Pioglitazone，其平均分佈體積 (V_DF) 為0.63±0.41 (mean±SD) L/Kg體重。在人的血清中，Pioglitazone與白蛋白及血漿白蛋白(≥99%) 主要是血清白蛋白，雖然Pioglitazone也和其他的血清白蛋白結合，但親合力較低。代謝物M-III及M-IV也廣泛地和血清白蛋白合(≥98%)，代謝：

Pioglitazone主要是經氧化及氫化來代謝，其代謝產物有部份會轉變成蔗糖苷(glucuronide)或硫酸鹽結合物，在第二型糖尿病的動物模式中M-III和M-IV (Pioglitazone的氫基衍生物) 及M-III (Pioglitazone的氫基衍生物)，為主要活性代謝物。多次劑量下，人體血清中除Pioglitazone外，主要藥物相關的代謝物為M-III 和M-IV。在健康自願者及第二型糖尿病患者，Pioglitazone的佔所有血清达峰濃度的30%-50%及曲線下面積的20%-25%。把Pioglitazone和其取出的人體P450或肝臟中的微粒體培養在一起，則形成M-IV及微量的M-III。與肝臟微粒體有關的Cytochrome P450其構物主要是CYP2C8和CYP3A4，其他多種異構物，包括肝肝CYP1A1也有貢獻。把Pioglitazone和人體P450肝臟微粒體一起培養，Pioglitazone並不抑制P450的活性，到目前為止，尚未進行Pioglitazone與CYP3A4之人體活體試驗。

排泄：

口服之後，約15%-30%的Pioglitazone量由尿液排出，Pioglitazone由腎臟排出的量幾可忽視，主要是以代謝物或其結合物的形式排除。據推測，大部份的口服劑量以原型或代謝物型式經由胆汁及糞便排除。對Pioglitazone的平均血中半衰期分別為3-7小時及16-24小時。Pioglitazone的藥清半衰期 (CL/F) 為5-7 L/hr。

特殊提醒：

腎臟功能不全的患者：

中度腎臟損害 (肌酐清除率30-60ml/min) 至嚴重腎臟損害 (肌酐清除率<30ml/min) 的患者，和正常人比較其Pioglitazone、M-III及M-IV血中半衰期並無差異，所以對腎臟功能異常的患者並不建議調整劑量。(請參照【用法、用量】)。

肝臟功能不全的患者：

如正常成人比較，肝功能損害 (Child-Pugh Grade B/C) 的患者，其Pioglitazone和總Pioglitazone平均血中达峰濃度約減少45%，但曲線下面積並無改變。Pioglitazone療法不應使用於臨床密切顯的活性肝肝患者或血清Transaminase (ALT)值超過2.5倍正常值以上患者(請參照【使用上的注意事項：肝功能】)。

新高齡患者：

對健康自願者，Pioglitazone和總Pioglitazone於血中的达峰濃度與年齡並無顯著不同，但曲線下面積稍高及半衰期也稍延長，但這改變並不認為具有臨床相關性。

腎小兒患者：

為小兒藥物動力學資料。

劑量：

女性平均C_{max}和AUC增加20%-60%，無論是單獨使用或併用sulfonylurea、metformin或insulin，Pioglitazone均能改善男性及女性的血糖控制。對糖尿病臨床發現，糖化血色素 (HbA_{1c})下降的程度通常女性高於男性 (HbA_{1c}平均相差0.5%)。由於每位患者都必須個別治療才能達到血糖控制之目的，故不須針對性別做劑量調整。

總論：

尚無不同族群間的藥物動力學資料。

藥物動力學與臨床效用：依文獻記載

臨床研究顯示Pioglitazone能改善胰島素阻抗患者的胰島素敏感程度。Pioglitazone會加強細胞對胰島素的反應，增加依賴胰島素的葡萄糖利用，改善腎臟胰島素的敏感性及改善失調的葡萄糖耐受 (homeostasis)。對第一型糖尿病低血糖者，與Pioglitazone低血糖者比較，內分泌胰島素、血漿中胰島素濃度及HbA_{1c}降低。根據一個開放性的延伸試驗結果顯示，Pioglitazone降低血中葡萄糖耐受應可持續至至少一年。在對照臨床試驗中，pioglitazone+sulfonylurea、metformin或insulin併用對血糖控制具有相加效果。Pioglitazone的臨床試驗亦包含血脂異常的患者，整體看來，患者使用Pioglitazone可降低三酰甘油酯，增加高密度脂蛋白(HDL)，但對低密度脂蛋白(LDL)及膽固醇無顯著影響。

在一個26週、安慰劑對照、不同劑量的臨床試驗中，15mg、30mg及45mg Pioglitazone組之平均三酰甘油酯均降低，而安慰劑組則增加。Pioglitazone組患者平均高密度脂蛋白(HDL)的量與安慰劑組比較則顯著增加，與安慰劑組比較Pioglitazone組患者的低密度脂蛋白(HDL)及總膽固醇則沒有顯著差異(表3)。

表3在26週、不同劑量、安慰劑對照試驗中的血脂變化

	安慰劑	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
三酰甘油酯 (mg/dL)				
基準點 (平均)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點 (平均)	262.8	261.1	259.7	259.7
相對基準點改變的百分比 (平均)	4.8%	-9.0%	-9.6%	-9.3%
高密度脂蛋白(mg/dL)				
基準點 (平均)	N=79	N=79	N=83	N=77
基準點 (平均)	41.7	40.4	40.8	40.7
相對基準點改變的百分比 (平均)	8.1%	14.1%	12.2%	19.1%
低密度脂蛋白(mg/dL)				
基準點 (平均)	N=85	N=83	N=74	N=82
基準點 (平均)	138.8	131.9	135.6	126.8
相對基準點改變的百分比 (平均)	4.8%	7.2%	5.2%	6.0%
總膽固醇 (mg/dL)				
基準點 (平均)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點 (平均)	224.6	220.0	222.7	213.7
相對基準點改變的百分比 (平均)	4.4%	4.6%	3.3%	6.4%

在另外2個單獨治療之試驗 (16週及24週) 或合併sulfonylurea (16週及24週) 以及合併metformin (16週及24週) 治療的試驗，皆顯示與上表一致的结果。對於服用Pioglitazone的患者，經由安慰劑對照至穩定期，相較於安慰劑組，三酰甘油酯降低5%-20%，而HDL膽固醇增加7%-13%，併用胰島素治療試驗 (16週)，安慰劑對照降低三酰甘油酯。Pioglitazone組患者亦可降低三酰甘油酯。對Pioglitazone 15mg組，LDL膽固醇降低了7%，HDL及總膽固醇的改變和上述試驗相似。

【臨床試驗】依文獻記載

1.單獨療法

在美國第3個隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗，為期16~26週，目的為評估以Pioglitazone為單獨療法對第二型糖尿病患者的療效，共計治療865位患者，Pioglitazone的最高劑量至45mg或安慰劑每日一次。

在26週的不同劑量試驗中，408位第二型糖尿病患者隨機分配至每日服用一次75mg、15mg、30mg或45mg Pioglitazone或安慰劑。任何先前服用的抗糖尿病藥物皆於進入雙盲試驗期的8週前停藥。服用15mg、30mg、及45mg Pioglitazone組相較於安慰劑組，均顯著改善HbA_{1c}及空腹血糖 (FPG) (見圖1，表4)。

圖1顯示在26週的試驗中，所有受試者其空腹血糖和HbA_{1c}在不同時間的變化

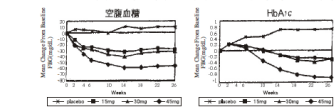


圖1在26週的不同劑量、安慰劑對照試驗中平均空腹血糖和HbA_{1c}的變化

表4顯示所有受試者的HbA_{1c}和空腹血糖值

表4在26週的不同劑量、安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
所有受試者				
HbA _{1c} (%)				
基準點 (平均)	N=79	N=79	N=85	N=76
基準點 (平均)	10.4	10.2	10.2	10.3
相對基準點改變 (調整後的平均)*	0.7	-0.3	-0.3	-0.9
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)*		-1.0*	-0.9*	-1.6*
空腹血糖 (mg/dL)				
基準點 (平均)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點 (平均)	268	267	269	276
相對基準點改變 (調整後的平均)*	9	-30	-32	-56
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)*		-39*	-41*	-65*

*Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction

*p<0.050 VS. 安慰劑

受試者包含從未使用過抗糖尿病藥物的患者(31%)及參與試驗前已服用過抗糖尿病藥物的患者(69%)，這方面的數據列於表5中，所有的患者在進入雙盲試驗治療前先進入8週的篩選期，對於從未服用抗糖尿病藥物的患者，在篩選期造成HbA_{1c}及空腹血糖值的改變不大。然而，對於已服用抗糖尿病藥物的患者，在篩選期停止服用所有之抗糖尿病藥物，會導致血糖控制急劇及HbA_{1c}及空腹血糖值升高，雖然大部分已服藥的患者在接上Pioglitazone治療後，其HbA_{1c}和空腹血糖值皆從基準點下降，但許多患者在試驗結束時並不會回復到篩選期的數值。本實驗設計並不仿由服用另一種抗糖尿病藥物直接轉服Pioglitazone的受試者。

在24週的安慰劑對照試驗中，將260位第二型糖尿病患者隨機分配到2組強制劑量調整Pioglitazone組或安慰劑組，其他的抗糖尿病藥物治療必須於雙盲試驗期的6週前停藥。其中一組Pioglitazone組用的起始劑量為75mg每日一次，之後，劑量增加45mg每日一次，再過4週，劑量增加至30mg每日一次，維持此劑量至試驗結束 (16週)。第二組Pioglitazone治療組，服用每日一次的起始劑量為15mg，以前述方式將Pioglitazone劑量增加為30mg及45mg。上述Pioglitazone治療方式，實驗結束時與安慰劑組比較，顯著改善HbA_{1c}和空腹血糖值，且其統計上的意義(見表6)。

表5在26週的不同劑量、安慰劑對照試驗中的血脂指標

	安慰劑	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
從未使用過抗糖尿病藥物的受試者				
HbA _{1c} (%)				
篩選期數值 (平均)	N=25	N=26	N=26	N=21
篩選期數值 (平均)	9.3	10.0	9.5	9.8
基準點 (平均)	9.0	9.9	9.3	10.0
相對基準點的改變 (調整後的平均)*	0.6	-0.8	-0.6	-1.9
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)*		-1.4	-0.9	-2.1
空腹血糖 (mg/dL)				
篩選期數值 (平均)	N=25	N=26	N=26	N=21
篩選期數值 (平均)	223	245	239	239
基準點 (平均)	229	251	225	235
相對基準點的改變 (調整後的平均)*	16	-27	-41	-50
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)*		-52	-56	-80
已服用其他抗糖尿病藥物的受試者				
HbA _{1c} (%)				
篩選期數值 (平均)	N=54	N=53	N=59	N=55
篩選期數值 (平均)	9.3	9.0	9.1	9.0
基準點 (平均)	10.9	10.4	10.4	10.6
相對基準點的改變 (調整後的平均)*	0.8	-0.1	-0.0	-0.6
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)*		-1.1	-0.9	-1.4
空腹血糖 (mg/dL)				
篩選期數值 (平均)	N=54	N=53	N=56	N=56
篩選期數值 (平均)	222	209	230	215
基準點 (平均)	245	232	286	292
相對基準點的改變 (調整後的平均)*	4	-22	-27	-55
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)*		-36	-31	-59

*Adjusted for baseline and pooled center

表6在24週的強制劑量調整、安慰劑對照試驗中的血脂指標

	安慰劑	Pioglitazone 30mg* 每日一次	Pioglitazone 45mg* 每日一次
所有受試者			
HbA _{1c} (%)			
基準點 (平均)	N=83	N=85	N=85
基準點 (平均)	10.8	10.3	10.8
對基準點的改變 (調整後的平均)**	0.9	-0.6	-0.6
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)**		-1.5*	-1.5*
空腹血糖 (mg/dL)			
基準點 (平均)	N=78	N=82	N=85
基準點 (平均)	279	268	281
對基準點的改變 (調整後的平均)**	18	-44	-50
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)**		-62*	-68*

*強制劑量調整的最終劑量

**Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction.

*p<0.050 VS. 安慰劑

對於從未使用過抗糖尿病藥物的患者(24%)，於篩選期平均HbA_{1c}值為10.1%，平均空腹血糖值為238mg/dL。基準點的平均HbA_{1c}值平均為10.2%，空腹血糖值平均為243mg/dL。相較於安慰劑組，採用Pioglitazone劑量漸增的方式至最終劑量為30mg及45mg者，平均HbA_{1c}值各降低2.3%及2.6%，而平均空腹血糖值各降低63mg/dL及95mg/dL。對於已服用抗糖尿病藥物的患者(76%)，其治療藥物皆於篩選期停藥，停藥時平均HbA_{1c}值為9.4%，平均空腹血糖值為216mg/dL。基準點平均HbA_{1c}值為10.7%，平均空腹血糖值為290mg/dL。相較於安慰劑組，採用Pioglitazone劑量漸增的方式至最終劑量為30mg及45mg者，其HbA_{1c}值平均各降低1.3%及1.4%，而空腹血糖值平均則各降低55mg/dL及60mg/dL。對很多曾服藥的患者來說，於試驗結束時，其HbA_{1c}值和空腹血糖值並不會回復至篩選期的數值。在16週的試驗，197位第二型糖尿病患者被隨機分配至30mg Pioglitazone組或安慰劑組每日服用一次。任何其他的抗糖尿病治療藥物必須於雙盲試驗期的6週前停藥，服用30mg Pioglitazone組相較於安慰劑組，顯著改善HbA_{1c}和空腹血糖值，且其統計上意義(表7)。

表7在16週的安慰劑對照試驗中的血脂指標

	安慰劑	Pioglitazone 30mg 每日一次
所有受試者		
HbA _{1c} (%)		
基準點 (平均)	N=93	N=100
基準點 (平均)	10.3	10.5
對基準點的改變 (調整後的平均)**	0.8	-0.6
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)**		-1.4*
空腹血糖值 (mg/dL)		
基準點 (平均)	N=91	N=99
基準點 (平均)	270	273
對基準點的改變 (調整後的平均)**	8	-50
與安慰劑組的差異 (調整後的平均)**		-58*

*Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction.

*p<0.050 VS. 安慰劑

對於從未使用過抗糖尿病藥物的患者(40%)，於篩選期平均HbA_{1c}值為10.3%，平均空腹血糖值為240mg/dL。基準點的平均HbA_{1c}值為10.4%，平均空腹血糖值為254mg/dL。相較於安慰劑組，服用Pioglitazone 30mg組其HbA_{1c}平均降低1.0%，空腹血糖值降低62 mg/dL。對於已使用過他種抗糖尿病藥物的患者(60%)，其治療藥物皆於篩選期停藥，停藥時平均HbA_{1c}值為9.4%，平均空腹血糖值為216mg/dL。基準點平均HbA_{1c}值為10.6%，平均空腹血糖值為287mg/dL。相較於安慰劑組，服用Pioglitazone 30mg組其HbA_{1c}值平均降低1.3%，空腹血糖值平均降低46mg/dL。對很多曾服藥的患者來說，於試驗結束時，其HbA_{1c}值和空腹血糖值並不會回復至篩選期的數值。

2.合併療法

在16週、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗中，對目前只 metformin、sulfonylurea 或 insulin 治療仍未能適當控制血糖的第二型糖尿病患者(HbA_{1c}≥8%)，評估Pioglitazone對其血糖控制的效果。患者先前治療糖尿病的方式可為單獨療法或合併療法。第一個合併療法試驗，560位單獨服用sulfonylurea或合併其他抗糖尿病藥物治療的第二型糖尿病患者，隨機分配至每日一次的Pioglitazone 15mg、30mg組或安慰劑組，再加上使用之sulfonylurea療法。第二個合併療法試驗，566位單獨使用metformin或合併其他抗糖尿病藥物治療的第二型糖尿病患者，隨機分配至每日一次的Pioglitazone 15mg、30mg組或安慰劑組，加上原使用的metformin並採用其他種類的抗糖尿病藥物。相較於安慰劑組，加上Pioglitazone的metformin療法平均分別降低39mg/dL及58mg/dL。無論患者服用的是低、中或高劑量的sulfonylurea (<50%、50%-50%的每日最大建議劑量)，Pioglitazone和sulfonylurea 併用的療效非常顯著。

第二個合併療法試驗，328位單獨服用metformin或合併其他抗糖尿病藥物的第二型糖尿病患者，隨機分配至每日一次Pioglitazone 30mg組或安慰劑組，再加上原使用的metformin並採用其他種類的抗糖尿病藥物。相較於安慰劑組，加上Pioglitazone的metformin療法平均分別降低60.8%、平均空腹血糖顯著降低38mg/dL (每日<2000mg或≥2000 mg)。Pioglitazone+metformin 併用的療效非常顯著。

第三個合併療法試驗，566位單獨使用metformin或合併其他抗糖尿病藥物治療的第二型糖尿病患者，被隨機分配至每日一次的Pioglitazone 15mg、30mg組或安慰劑組，加上原使用的胰島素並採用其他種類的抗糖尿病藥物。相較於安慰劑組，加上Pioglitazone的胰島素合併治療明顯的同時降低平均HbA_{1c}(Pioglitazone 15mg 0.7%, Pioglitazone 30mg 0.1.0%) 及空腹血糖值 (Pioglitazone 15mg 0.135mg/dL, Pioglitazone 30mg 0.09mg/dL)。不論患者是接受低劑量或較高劑量的胰島素(每日<60.5單位或≥60.5單位)，Pioglitazone和胰島素的併用的療效非常顯著。

【儲存】儲存於25℃以下，避光存放。

【包裝】2~1000錠裝塑膠瓶裝及鋁箔包裝。

南華藥業字048602號