GMP
G-11950

歐絲麗®膠囊120毫克 衛署藥製字第 057922 號
Orlisper® Capsules 120 mg

1. 說 明
1.1 劑 型
硬膠囊，120毫克

1.2 使用途徑
口服

1.3 無菌/放射活性
不適用

1.4 成分含量
有效成分: Orlistat
賦形劑: Starch 1500;
硬空膠囊殼
主成分: Gelatin;
賦形劑: Sodium Lauryl Sulfate, Purified Water;
(Colour Substance: Brilliant Blue FCF, Sunset Yellow FCF, Titanium Dioxide, Erythrosine)

2. 臨床特性
2.1 適應症
成人
配合低卡洛里飲食，適合肥胖病患的治療，包括有與肥胖相關危險因子之病患。
青少年
對於肥胖青少年，只有當六個月以上療程的治療方法(包括適合病患年齡的均衡飲食及矯正病患行為的運動計畫)失敗時才可使用orlistat治療。

2.2 用法用量
Orlistat膠囊配合低卡洛里飲食，適合長期性肥胖症治療，包括有與肥胖相關危險因子之病患。Orlistat膠囊對長期體重控制有效(減重、維持及預防再增重)。
Orlistat膠囊治療結果能改善與肥胖相關的危險因子及併發症，如高血中膽固醇症、非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)、葡萄糖耐受性不良、高胰島素血症和高血壓，以及減少內臟脂肪。

2.2.1 標準劑量說明
成人
Orlistat膠囊之建議劑量為主餐進行中或最遲進餐後1小時內口服1顆120毫克膠囊。若不進食或此餐不含脂肪時則可省略服用。
病患的飲食需均衡，主要為低熱量飲食且來自脂肪的熱量需近於30%。脂肪、醣類及蛋白質應平均分配在主要的三餐中。
Orlistat膠囊的使用劑量為一天三次，每次120毫克，超過此劑量並無額外的特別效果。
青少年
對於青少年，只有在使用飲食控制及增加運動量的方式六個月以上皆無法適當降低體重時，才可使用orlistat治療。治療時，應同時檢測體內維生素濃度並納入整個照護計畫中。
只有在肥胖青少年BMI超過標準值時(如下表)，才應使用orlistat治療。
Cole's 國際肥胖標準值

年齡（歲）	BMI（男性）	BMI（女性）
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24
13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84

因無長期治療之經驗，故青少年的治療時間應限於一年。青少年在orlistat治療期間應每天服用綜合維生素製劑，以預防在青春期期間發生維生素缺乏及成長期延長之現象。綜合維生素應在服用Orlistat膠囊至少2 小時後或睡前服用(見2.4 警語及注意事項)。

2.2.2 特殊劑量指示
對肝及/或腎功能受損病人及12 歲以下兒童的臨床研究尚未進行。

2.3 禁忌症(依文獻記載)
Orlistat膠囊對慢性吸收不良症，膽汁鬱滯及已知對orlistat或對本藥中任何成分過敏的病患
有禁忌。

2.4 警語及注意事項(依文獻記載)
2.4.1 一般
曾有環孢靈(cyclosporin)血漿濃度因患者同時服用Orlistat膠囊而下降的案例，因此建議當Orlistat膠囊與環孢靈同時服用時，應更密集的監測環孢靈的血漿濃度變化(見2.4.3與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)。
在長達4年治療中，大部份患者的維生素A、D、E、K和貝他-胡蘿蔔素均維持在正常範圍。但為確保適當的營養，建議考慮補充綜合維生素。
建議病患應遵守飲食指導(見2.2用法用量)。若攝取高脂肪含量飲食則可能增加腸胃方面問題的發生(見2.6不良反應)(如每天攝取熱量2000卡，>30%來自脂肪，相當於>67克脂肪)。每天攝取的脂肪應平均分佈於三餐。若Orlistat膠囊在某一餐含脂量特別高時服用，則腸胃的問題會增加。
由於服用Orlistat膠囊使體重減輕時，會同時改善第二型糖尿病患者之代謝控制，可能需要減低降血糖藥物(如磺尿素)的劑量。
青少年應於開始治療時、治療六個禮拜後、以及之後每隔三個月進行一次健康檢查。因青少年時期大幅度的體重減輕對其成長會造成負面的影響，故應監視其體重減輕狀況。
若開始治療三個月後BMI沒有降低或產生重大副作用時，應停止治療。對於體重迅速降低的案例，主治醫師應考量對成長及青春期的影響和產生膽結石等副作用之可能性，以決定是否應中斷治療。
Orlistat不可使用於非肥胖之青少年(見青少年之國際肥胖標準值)。

2.4.2 實驗室檢驗
對於合併使用口服抗凝血劑的病人應監測國際標準化比值(international normalized ratio, INR)等凝血參數。

2.4.3 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用
投予Orlistat膠囊時有觀察到維生素D、E與貝他-胡蘿蔔素吸收減少。如有建議需要補充綜合維生素時，應在服用Orlistat膠囊後至少2小時或睡前服用。
曾有環孢靈(cyclosporin)血漿濃度因患者同時服用Orlistat膠囊而下降的案例，(見2.4.1一般[警語及注意事項])。因此建議當Orlistat膠囊與環孢靈同時服用時，應更密集的監測環孢靈的血漿濃度變化(見2.4.1一般[警語及注意事項])。
在一項藥物動力學研究中，orlistat治療期間口服併用amiodarone會降低amiodarone及desethylamiodarone的全身暴露量25-30%。由於amiodarone藥物動力學特性複雜，其臨床影響尚未清楚。開始服用orlistat對穩定使用amiodarone治療之病患的影響尚未建立，然而有可能會降低amiodarone 的治療效果。
於各項藥物交互試驗中並無觀察到與amitriptyline、atorvastatin、biguanides、digoxin、fibrates、fluoxetine、losartan、phenytoin、口服避孕藥、phentermine、pravastatin、warfarin、nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS)、nifedipine 緩釋劑型、sibutramine或酒精有交互作用。
然而，合併使用warfarin或口服抗凝血劑時，應監測國際標準化比值(International Normalised Ratio， INR)。
曾被報導過在併用orlistat與抗癲癇藥物的病患有發生抽搐。因果關係雖然尚未確立，然而必須監控病患發生抽搐的頻率及/或嚴重度的可能改變。

2.5 特殊族群的使用(依文獻記載)
2.5.1 懷孕
於動物生殖實驗中並未發現orlistat有胚胎毒性或致畸胎效應。在無動物之致畸胎效應下，於人類中亦不預期有致畸胎的反應。然而，在缺少臨床數據下，並不建議懷孕時服用Orlistat膠囊。

2.5.2 授乳母親
尚無對orlistat是否會分泌至人類乳汁中的研究。哺乳時不應服用Orlistat膠囊。

2.5.3 小兒使用
12 歲以下兒童的臨床研究尚未進行。

2.5.4 腎功能受損
對於肝功能及/或腎功能受損病患的臨床研究尚未進行。

2.5.5 肝功能受損
對於肝功能及/或腎功能受損病患的臨床研究尚未進行。

2.6 不良反應(依文獻記載)
2.6.1 臨床試驗
Orlistat膠囊的不良反應大多與腸胃道相關，此與藥物阻止已攝食之脂肪的

吸收之藥理學效果有關。一般常見者為油斑(沾褲)、胃脹氣及排氣、急便、油便、排油、排便增加及排便失禁。
飲食中含脂量越高時上述情形增加越多。病患應被告知以上情況可能發生且如何處理，例如建議飲食控制，特別是飲食中脂肪含量。低脂飲食會降低以上情況之發生並幫助病患作為脂肪攝取的監控及規範。
腸胃道的不良反應通常很輕微且為暫時性的。在治療初期(3個月內)會發生且大部份的患者只經歷一次。
以Orlistat膠囊治療之患者，於治療期通常出現的腸胃道不良反應有：腹部疼痛/不舒服、脹氣、液態糞便、軟便、直腸疼痛/不舒服、牙齒病變、齒齦病變。
其他罕見的不良反應有：上呼吸道感染、下呼吸道感染、流行性感冒、頭痛、月經失調、焦慮、疲倦、尿道感染。
唯一在第二型糖尿病病患發現的不良反應是低血糖(非常常見)和腹脹(常見)。
Orlistat膠囊減輕體重的作用同時會改善第二型糖尿病患者的代謝控制，因此，第二型糖尿病病患可能可以或需要減低降血糖藥物的使用劑量(見2.4.1一般[警語及注意事項])。
在一項長達4年臨床試驗中，其不良反應事件與在為期1年及2年的試驗相似，腸胃道相關不良反應的總發生率隨著服用時間的增長而降低。
第二型糖尿病病患的不良反應報告與過重及肥胖症病患相似，發生頻率大於2%且發生率較安慰劑組高出1%以上之治療相關的獨特不良反應是血糖過低（可能是因血糖控制的改善而引起的）及腹脹。

2.6.2 上市後經驗
有罕見的過敏案例發生。主要的臨床症狀為搔癢、皮疹、蕁麻疹、血管水腫、支氣管痙攣和過敏。
曾有非常罕見的水泡性發疹、罕見之肝臟轉胺酶升高、鹼性磷酸酶升高的案例，以及嚴重肝臟損傷且有一些導致肝臟移植或死亡的特殊案例。肝臟損傷與使用orlistat治療之間的因果關係或生理病理學機制都尚未確立。
在上市後的使用經驗中，同時使用orlistat和抗凝血劑治療的病患曾有凝血酶原降低、國際標準化比值(INR)升高、以及因抗凝血治療失衡而導致凝血參數改變的報告。
曾被報導過併用orlistat與抗癲癇藥物的病患有發生抽搐(見2.4.3與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)。
曾有高草酸尿症與草酸腎病變的案例報告。

2.7過量(依文獻記載)
以正常體重與肥胖者做研究顯示，投予單一劑量800毫克及多次劑量每日三次400毫克達15天時，未有明顯副作用。此外，對肥胖者投予240毫克、每天三次達6個月時，不良反應並未明顯增加。在上市後的使用經驗中，orlistat服用過量的病患無不良反應的發生，或是僅發生與服用建議劑量時類似之不良反應。
若發生明顯劑量超過時，建議觀察24小時。根據人體及動物實驗，任何因orlistat抑制脂肪分解酵素所引起的全身性效應，應能在短期恢復。

3.藥理特性及效果
3.1 藥效學特性(依文獻記載)
3.1.1 作用機轉
Orlistat膠囊是有效、專一、具可逆性及長效型之腸胃道脂肪分解酵素抑制劑。其療效之發揮是在胃腔及小腸腔中與胃和胰臟分泌的脂肪分解酵素在其活化的絲氨基酸位置上形成共價鍵。因此已去活性酵素便無法水解飲食中的脂肪(以三酸甘油酯的型式存在)成為可供吸收的游離脂肪酸及單酸甘油酯。因未經消化的三酸甘油酯是無法被吸收的，因此，減少熱量攝取，對體重控制發揮正面的效果。根據糞便中測量脂肪含量，Orlistat膠囊膠囊的效果在服用後24-48小時即見。若治療中斷則糞便脂含量在48-72小時即回到治療前的量。

3.1.2 療效/臨床研究
成人肥胖患者
臨床試驗顯示，orlistat可促使體重減輕，且效果優於單獨採取飲食控制所能達到的程度。體重減輕的效果在開始治療後的2週內即明顯可見，並可維持6至12個月，甚至對單獨採取飲食控制無效的患者也有效。經過2年之後，與肥胖相關的代謝危險因子也出現具統計意義的改善現象。此外，和安慰劑組相比較，體脂肪也有明顯改善的現象。Orlistat亦可有效預防體重復增；約有半數患者的體重復增程度並未超過所減輕之體重的25%，其餘患者的體重並未復增，甚至還持續減輕。
併有第2型糖尿病的肥胖病患
為期6個月至1年的臨床試驗顯示，在併有第2型糖尿病的過重患者或肥胖患者中，體重減輕的程度要比單獨採取飲食控制為大。而體重減輕的效果也證實主要為體脂肪減少所致。此外，儘管這些患者在進入研究前已接受抗糖尿病藥物的治療，但一般都未達到良好的血糖控制效果，不過，在使用orlistat治療之後，血糖控制都出現具統計意義(及臨床意義)的改善現象。而且，患者還有抗糖尿病藥物用量減少、胰島素濃度較低、以及胰島素抗性明顯降低的現象。
延遲肥胖患者發生第2型糖尿病的時間
一項為期4年的臨床試驗顯示，orlistat可明顯降低發生第2型糖尿病的風險；和安慰劑組相比較，它可使此風險降低約37%。在進入研究時有葡萄糖耐受異常的患者中，風險降低的程度甚至更為顯著，約為45%左右。此外，orlistat治療組的體重減輕效果也明顯超越安慰劑組，並且在整個4年研究期間都維持不墜。和安慰劑相比較，使用orlistat治療之患者的代謝危險因子也有明顯減低的現象。
青少年肥胖患者
一項為期超過一年的研究中，針對12-16 歲(平均年齡13.5 歲)之青少年以飲食控制14天之後，以每天三次，每次Orlistat膠囊120毫克或安慰劑的方式治療。此項治療伴隨著飲食控制及運動計畫。Orlistat組BMI平均降低0.55 kg/m^2，而安慰劑組的病人則增加0.31 kg/m^2。相較於只有4.5%的安慰劑組病人BMI降低≥10%，orlistat治療組的病人則有13.3%。一年後，有9.5%以orlistat治療的病人體重降低≥10%，而以安慰劑治療的病人則有3.3%；兩組間的平均體重相差2.6 公斤。

3.2藥物動力學特性(依文獻記載)
3.2.1 吸收
以正常體重與肥胖志願者的臨床研究顯示orlistat的全身暴露量非常小。一次口服360毫克orlistat後幾乎無法測出原型血漿濃度(<5 ng/ml)。
一般來說，在治療劑量的長期治療下，在血漿偶而會測到未分解的orlistat，但其濃度極低(<10 ng/ml或0.02 μm)，且無累積現象，顯示orlistat的吸收率極低至可忽略之程度。

3.2.2 分佈
分佈量很難測定因為藥物極少被吸收。在體外試驗中，orlistat與血漿蛋白結合率高於99%(脂蛋白與白蛋白是主要的結合蛋白質)。Orlistat 很少與紅血球結合。

3.2.3 代謝
根據動物實驗，orlistat主要的代謝可能在腸胃壁。在肥胖者的實驗發現口服劑量之微小部份被吸收，而此吸收部份中有兩個主要的代謝物，M1及M3，約佔全部血漿濃度總放射性的42%。M1及M3具極弱的解脂酵素抑制活性(分別比orlistat少1000及2500倍)。在治療劑量下，代謝物的低抑制活性及低血漿濃度(分別為平均26 ng/ml及108 ng/ml)，在藥理學上被視為是無效果的。

3.2.4. 排除
以正常體重與肥胖受試者的臨床研究顯示，主要的排除途徑是由糞便排除未經吸收的藥品。約97%的投予劑量由糞便排除，其中83%為未經改變的orlistat。少於2%的orlistat相關物質由腎臟排出。達到完全排除的時間(糞便加尿液)約3-5天。Orlistat分解的情況在正常體重與肥胖志願者之間相似。Orlistat、M1及M3都由膽汁排除。

3.2.5 特殊族群的藥動學
在相同劑量下，orlistat及其代謝產物(M1與M3)於小兒病患的血漿濃度與成人相當。Orlistat組與安慰劑組的每日糞便油脂排泄量分別為飲食攝取量的27%及7%。

3.3 臨床前的安全性
依據安全性藥理學、重複劑量毒性、基因毒性、致癌性及生殖毒性之傳統研究中所獲得的臨床前資料顯示，本品並不會對人體造成任何特殊的危害。

3.3.1 致癌性
見3.3臨床前的安全性

3.3.2 致突變性
見3.3臨床前的安全性

3.3.3 生育力損害
見3.3臨床前的安全性

3.3.4 致畸胎性
由於在動物身上並未出現致畸胎作用，因此一般也不認為它會對人類產生任何致畸胎作用。

4. 藥劑特性
4.1 儲存
超過包裝上標示之使用期限後不應使用。
儲存於25°C以下。保持原包裝儲存以防止潮濕。

5.包裝
6-1000 粒以下塑膠瓶裝
本藥須由醫師處方使用

PIC/S GMP 藥廠
美時化學製藥股份有限公司
南投縣南投市新興里成功一路 30 號