

1016-XEN-01

羅氏鮮[®] 膠囊 120 毫克

衛署藥輸字第 023051 號

Xenical[®] Capsules 120 毫克

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：

膠囊內填物：微晶纖維，澱粉甘醇酸鈉，povidone，月桂硫酸鈉及滑石粉。

膠囊殼外殼：明膠，藍洋紅色(E132)及二氧化鈦(E171)。

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

Xenical[®]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。Xenical[®]對長期體重控制有效(減重、維持及預防再增重)。Xenical[®]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

Xenical®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。

Xenical®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 Xenical[®]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

Xenical[®]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人患有禁忌。

2.4 警語及注意事項

2.4.1 一般

曾有環孢靈(cyclosporin)血漿濃度因患者同時服用 Xenical[®]而下降的案例，因此建議當 Xenical[®]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 Xenical[®]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 Xenical[®]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藥物的病人應監測國際標準化比值 (international normalised 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

授予 Xenical®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 Xenical®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 Xenical®而下降的案例，(見 2.4.1. 一般[警語及注意事項])。因此建議當 Xenical®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。

於各項特定藥物交互試驗中並無觀察到與 amitriptyline、atorvastatin、雙胍類藥物 (biguanides)、digoxin、fibrates 類藥物、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

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 Xenical®。

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 Xenical®。

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

2.6.1 臨床試驗

Xenical[®]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做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 Xenical[®]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)。Xenical[®]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

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

3.1.1 作用機轉

Xenical[®]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酸位置形成共價鍵。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，

Xenical®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 Xenical® 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/m²，而安慰劑組的病人則增

加 0.31 kg/m²。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

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。儲存時請將鋁箔置於原包裝盒內不要取出，以維持防潮與避光效果。

5. 包裝

2-1000 粒以下盒裝

本藥須由醫師處方使用

CDS 4.0

2015 年 3 月

06.15-XEN-3B01

羅氏鮮膠囊 120 毫克

衛署藥輸字第 023051 號

製造廠：Roche S.p.A

廠 址：Via Morelli 2, Segrate (MI), Italy

委託包裝廠(貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司

廠 址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地 址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

電 話：02-27153111

“羅氏鮮”和“Xenical”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用