

脂妙清軟膠囊 1000 毫克
OMACOR soft capsules 1000mg

衛部藥製字第 059019 號
須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Omacor 含 1000 毫克(Omega-3-Acid Ethyl Esters 90)淡黃色透明軟膠囊，內含 840 毫克(EPA 460 毫克及 DHA 380 毫克)。

1.2 賦形劑

4 mg α -tocopherol (預溶於大豆油)

膠囊殼成份：gelatin、glycerin、purified water

1.3 劑型

軟膠囊劑

1.4 藥品外觀

橢圓形透明軟膠囊，內含淡黃色魚油

2. 適應症

高三酸甘油酯(血)症

說明：當單獨以飲食療法無法達到預期效果時，配合飲食控制，治療內因性的高三酸甘油酯(血)症。

目前沒有資料評估本品對於胰臟炎風險之影響。

目前沒有資料評估本品對於心血管死亡率與罹病率之影響。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

起始治療每日兩次，每次 1 顆，餐後服用；若未達到適當之療效反應，可增加至每日兩次，每次 2 顆，餐後服用。

對於 Omacor 用於小孩及 70 歲以上老人無相關研究，對於腎或肝功能不全病人亦無相關研究。

4. 禁忌

已知對本藥物主成分及其他賦形劑會產生過敏性反應者。

Omacor 含有大豆油，對花生或大豆過敏者請勿使用本藥物。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

隨機對照臨床試驗的系統性回顧與統合分析顯示，與安慰劑相比，有心血管疾病或心血管危險因子的病人，接受 omega-3-acid ethyl esters

後，心房顫動風險隨劑量增加而提高，每日 4 克劑量時觀察到的風險最高(請見 8.不良反應)。若出現心房顫動，應永久停止治療。

血液生化值監測

對於肝功能不全病人，服用 Omacor 治療期間，應定期監測胺基丙氨酸胺基轉移酵素(Alanine Aminotransferase ,ALT) 及天門冬酸胺基轉移酵素(Aspartate Aminotransferase ,AST) 生化值。曾觀察到有些病人 ALT 生化值增加，但 AST 生化值並未同時增加。

有些病人服用 Omacor 治療期間，低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)值增加，因此 LDL-C 值也應定期監測。

服用 Omacor 治療期間，應定期檢測病人三酸甘油酯值(TG)。

對魚過敏

Omacor 含有 Ethyl Esters of Omega-3 Fatty Acids (EPA 及 DHA)，是從數種魚類體內取得；目前尚不清楚對於魚類或甲殼類過敏的病人，是否會增加對 Omacor 過敏反應之風險。已知對魚類或甲殼類過敏之病人，應小心使用 Omacor。

心房顫動或撲動復發

在一個收納 663 人之雙盲、安慰劑對照試驗中，有 542 位有症狀的陣發性心房顫動病人(n=542)，121 位持續性心房顫動病人(n=121)，觀察到隨機服用 Omacor 每天 8 克持續 7 天，之後每天 4 克持續 23 週之病人，相對比起安慰劑組心房顫動或撲動復發比率較高。試驗受試者三酸甘油酯(triglyceride) 平均基線值為 127 mg/dL，無明顯結構性心臟病，也無服用心律不整藥物治療(允許配帶心律調節器)，基線值為正常竇性心律。

24 週時，在陣發性心房顫動病人分層中，安慰劑組有 129 位(佔 47%)，服用 Omacor 組有 141 位(佔 53%) 病人出現首次有症狀的心房顫動或撲動復發事件(主要評估指標，風險比 1.19，95%信賴區間: 0.93, 1.35)。在持續性心房顫動病人分層中，安慰劑組有 19 位(佔 35%)，服用 Omacor 組有 34 位(佔 52%) 病人有首次復發事件(風險比 1.63，95%信賴區間: 0.91, 2.18)，兩個分層合併統計風險比為 1.25，95%信賴區間: 1.0, 1.40。雖然這個結果在臨床上的意義尚不明確，但 Omacor 與陣發性心房顫動或持續性心房顫動病人發生有症狀的心房顫動或撲動復發頻率增加可能有關聯性，特別是在起始治療之 2-3 個月期間。

Omacor 並無用於治療心房顫動或撲動之適應症。

5.2 藥物濫用及依賴性

無任何已知 Omacor 藥物濫用或有戒斷症狀。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕分級為 C，對懷孕婦女尚無適當及設計良好之臨床試驗研究，當懷孕婦女投予 Omacor 時，是否會造成胎兒傷害或影響生殖能力都未知，懷孕期間若要服用 Omacor 時，應證明對病人之可能益處多於對胎兒的可能風險，才可服用。

動物資料：在體表面積比較基礎下，對懷孕大鼠投予 Omega-3-acid-ethyl-esters 7 倍於人類建議劑量每天 4 克之劑量，顯示有致胚胎死亡效應。

在交配前 2 週，口服強灌母大鼠 100 mg，600 mg，2000 mg/kg/day 劑量，並持續經妊娠與哺乳期，觀察到高劑量組(在體表面積比較基礎下，投予 5 倍於人類每天口服 4 克後之全身暴露量)無不良反應。

懷孕大鼠在妊娠期 6 天～15 天期間，口服強灌劑量 1000 mg、3000 mg、6000 mg/kg/day (在體表面積比較基礎下，投予 14 倍於人類每天口服 4 克後之全身暴露量) 觀察無不良反應。

懷孕大鼠從妊娠期第 14 天到哺乳期第 21 天，口服強灌劑量 100 mg、600 mg、2000 mg/kg/day (在體表面積比較基礎下，投予 5 倍於人類每天口服 4 克後之全身暴露量)，在 2000 mg/kg/day 組觀察無不良反應。然而，與劑量相關研究中使用高劑量 3000 mg/kg/day(在體表面積比較基礎下，7 倍於人類每天口服 4 克後之全身暴露量)，觀察到活胎出生率降低(降低 20%)，產後第四天存活率也降低(降低 40%)。懷孕兔子在妊娠期 7 天～19 天期間，口服強灌劑量 375 mg、750 mg、1500 mg/kg/day，觀察到投予 375 mg/kg/day 組胎兒無不良反應(在體表面積比較基礎下，2 倍於人類每天口服 4 克後之全身暴露量)。然而，在高劑量組(體表面積比較基礎下，4 倍於人類每天口服 4 克後之全身暴露量)，觀察到有母體毒性證據。

6.2 哺乳

研究顯示 Omega-3 acid-ethyl-esters 會分泌到人類乳汁中，這種分泌對嬰兒之影響未知；當哺乳婦女投予 Omacor 時應小心。對哺乳大鼠的動物試驗顯示，口服投予 14C-ethyl EPA 後，乳汁中藥物含量高於血漿中 6-14 倍。

6.4 小兒

兒童病人使用之安全與有效性還未被建立。

6.5 老年人

只有人數有限的高於 65 歲之老年病人曾被納入 Omacor 臨床試驗。結果發現高於 60 歲與低於 60 歲病人之安全與有效性無差異。

7. 交互作用

抗凝血劑或影響凝血之其他藥物

一些使用 Omega-3-acids 之臨床試驗顯示會延長流血時間，在這些試驗中延長流血時間並未超過正常極限，也未發生臨床上顯著流血事件。徹底觀察併用 Omacor 與抗凝血劑效果之臨床試驗並未執行，病人接受 Omacor 及抗凝血劑或其他影響凝血之藥物治療時(如：抗血小板劑)，應定期的監測。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

因臨床試驗在各種不同情形下執行，為某個藥物所執行的臨床試驗中所觀察到的藥物之不良反應比率，無法與為其他藥物執行的臨床試驗中觀察到的藥物不良反應比率作直接比較，而且也可能無法反應將來上市後之實際比率。

以 23 項臨床試驗匯總資料為基礎，將不良反應發生率至少 3%，及 Omacor 組發生率高於安慰劑組的各種不良反應列於下表一。

表一 Omacor 臨床試驗，不良反應發生率大於 3% 者及高於安慰劑組者

不良反應 ^a	OMACOR (N=655)		安慰劑(N=370)	
	N	%	N	%
打嗝異味	29	4	5	1
消化不良	22	3	6	2
味覺異常	27	4	1	<1

^a 臨床試驗受試者包括高三酸甘油酯症(HTG)及嚴重高三酸甘油酯症

臨床試驗中額外的不良反應列於下方：

消化系統：便秘、腸胃不適及嘔吐

代謝及營養失調：ALT、AST 值增加

皮膚：搔癢、皮疹

心臟：心房顫動

8.3 上市後經驗

除臨床試驗外，以下描述的其他不良反應來自產品核准後上市期間，由於這些不良反應事件都是主動通報，族群數量未知，因此它們的發生率無法可靠預估，也無法建立一個可靠的與藥品間因果關係。曾經通報之事件：嚴重過敏反應、容易出血。

9. 過量

目前尚無資訊。

10. 藥理特性

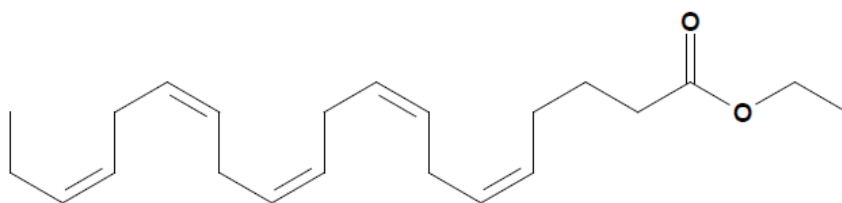
10.1 作用機轉

Omacor 的作用機轉不完全了解，可能的作用機轉包括抑制 acyl-CoA: 1,2-diacylglycerol acyltransferase，增加粒腺體及肝臟中過氧化小體 (peroxisome) 中脂肪酸的 β -氧化作用，降低肝臟內脂肪的合成，增加血液中脂蛋白脂肪酶活性；因為 EPA 與 DHA 會降低三酸甘油酯合成過程中酵素活性，及 EPA 與 DHA 會抑制其他脂肪酸酯化，因此，Omacor 可能會降低肝臟內三酸甘油酯的合成。

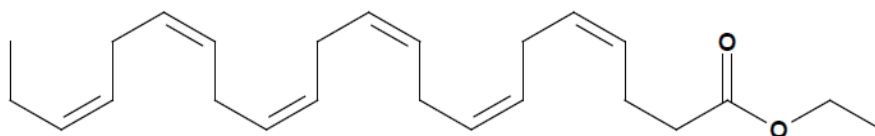
10.2 藥效藥理特性

Omacor 是一種脂質調節劑，以液體裝入軟膠囊供口服投予，每一克 Omacor 膠囊至少含來自魚油之 omega-3 fatty acids ethyl esters 900 毫克，主要由 ethyl esters of eicosapentaenoic acid (EPA-約 460 毫克) 及 docosahexaenoic acid (DHA-約 380 毫克) 組成。

EPA ethyl ester 分子式為 $C_{22}H_{34}O_2$ ，分子量為 330.51，構造式如下：



DHA ethyl ester 分子式為 $C_{24}H_{36}O_2$ ，分子量為 356.55，構造式如下：



10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育功能障礙

大鼠致癌性研究，雄鼠口服強灌 omega-3-acids ethyl esters 劑量 100、600、2000 mg/kg/day (在體表面積比較基礎下，最高 5 倍於人類每天口服 4 克後之全身暴露量)，長達 101 週，雌鼠達 89 週後，腫瘤發生率

都無增加現象；標準終身致癌性生物檢測試驗並未對小鼠執行。
在傷寒沙門氏菌與大腸桿菌之細菌突變試驗中(Ames test)，不管有無代謝性活化情況下，omega-3-acids ethyl esters 都無突變性或致染色體斷裂情形。在中國倉鼠 V79 肺細胞或人類淋巴細胞之染色體變異試驗中亦同，在小鼠體內微核試驗，omega-3-acids ethyl esters 呈陰性反應。

大鼠生育功能研究，雄鼠交配前口服強灌 omega-3-acids ethyl esters 劑量 100、600、2000 mg/kg/day 持續 10 週，雌鼠從交配前 2 週到妊娠、哺乳期間，觀察到 2000 mg/kg/day(在體表面積比較基礎下，5 倍於人類每天口服 4 克後之全身暴露量) 對於生育功能方面無不良之效果。

11. 藥物動力學特性

在健康受試者與高三酸甘油酯血症病人，EPA 及 DHA 皆可以 ethyl esters 的方式經口吸收。Omega-3-acids 以 ethyl esters (Omacor)方式投予時，血液中磷脂 EPA 含量明顯隨著投予劑量增加，但 DHA 之增加則較不明顯，且非劑量依賴性。

特殊族群：

年齡：口服投予 Omacor 治療時，血液中磷脂 EPA 與 DHA 之吸收率與年齡無關(<49 歲與≥49 歲兩組相比)

性別：女性比男性有吸收更多 EPA 到血液中磷脂的趨勢，但其臨床意義尚不明確。

兒童：Omacor 藥物動力學尚未研究。

腎或肝功能不全：Omacor 尚未對腎或肝功能不全病人進行研究。

藥物間交互作用：

Simvastatin：24 位健康成人受試者在 14 天試驗中，每天同時服用 Simvastatin 80 mg 與 Omacor 4 g 後，不管是 simvastatin 或是主代謝物 beta-hydroxy simvastatin 其穩定狀態之 AUC 範圍或 C_{max} 速率都不受影響。

Atorvastatin：50 位健康成人受試者在 14 天試驗中，每天同時服用 atorvastatin 80 mg 與 Omacor 4 g 後，不管是 atorvastatin、2-hydroxyatorvastatin 或 4-hydroxyatorvastatin 其穩定狀態之 AUC 範圍或 C_{max} 速率都不受影響。

Rosuvastatin：48 位健康成人受試者在 14 天試驗中，每天同時服用 rosuvastatin 40mg 與 Omacor 4 g 後，rosuvastatin 穩定狀態之 AUC 範圍或 C_{max} 速率都不受影響。

用人體肝細胞內微粒體作體外試驗之結果顯示，具有重要臨床意義的

EPA/DHA 抑制細胞色素 P450(cytochrome P450) 的現象，並不會在人體上發生。

12. 臨床試驗資料

- 嚴重高三酸甘油酯血症之臨床試驗

有兩個隨機、雙盲、平行、安慰劑對照之臨床試驗以評估 Omacor 每天 4g 的效果，總共納入 84 位三酸甘油酯過高的成人受試者(42 位投予 Omacor，42 位投予安慰劑)。三酸甘油酯數值介於 500~2000 mg/dL 之受試者被收納入這兩個為期 6 和 16 週的試驗中，這些受試者三酸甘油酯數值及 LDL-C 值之中位數分別為 792 mg/dL 及 100 mg/dL，HDL-C 值之中位數為 23.0 mg/dL。

受試者投予 Omacor 或安慰劑後，主要血脂參數變化列於下表 2：

表 2 嚴重高三酸甘油酯血症受試者(> 500 mg/dL)，血脂參數變化百分比

血脂參數	Omacor 組(N=42)		安慰劑組(N=42)		差異
	BL	% Change	BL	% Change	
TG	816	-44.9	788	+6.7	-51.6
Non-HDL-C	271	-13.8	292	-3.6	-10.2
TC	296	-9.7	314	-1.7	-8.0
VLDL-C	175	-41.7	175	-0.9	-40.8
HDL-C	22	+9.1	24	0.0	+9.1
LDL-C	89	+44.5	108	-4.8	+49.3

BL=基線值(mg/dL)；% Change =從基線值到試驗結束時之數值變化百分比。

差異= Omacor 組變化百分比 - 安慰劑組變化百分比

每天服用 Omacor 4 g 組相對於安慰劑組，其 TG(三酸甘油酯)、VLDL-C(極低密度脂蛋白膽固醇)、non-HDL-C(非高密度脂蛋白膽固醇)基線值都降低，HDL-C(高密度脂蛋白膽固醇)升高，少數病人以 Omacor 治療後，結果可降低原本非常高的三酸甘油酯值(TG)，但 LDL-C、non-HDL-C 提昇。為確保 LDL-C 值不會過度升高，應監測病人之 LDL-C 值。

服用 Omacor，對發生胰臟炎風險未被確立。

服用 Omacor，對降低心血管疾病之發生率與死亡率尚未被確立。

- 國內臨床試驗的療效與安全性

在台灣執行的 Omacor 隨機雙盲，安慰劑對照臨床試驗，總共納入 253 位三酸甘油酯數值介於 200~ 1000 mg/dL 之受試者，平均分配到 4 克/天、2 克/天和安慰劑組中（分別為 84、82、87 人）共治療八週。這三組受試者三酸甘油酯數值之幾何平均數分別為 351.2、338.6 和 336.9

mg/dL，LDL-C 數值之幾何平均數分別為 80.4、80.8 和 83.4 mg/dL，HDL-C 數值之幾何平均數分別為 37.1、39.3、37.4 mg/dL。受試者投與 Omacor 或安慰劑後，其主要血脂參數的變化如下表 3：

表 3 台灣臨床試驗受試者血脂參數變化百分比

血脂參數	Omacor 4 克/天		Omacor 2 克/天		安慰劑組	
	Baseline	% Change	Baseline	% Change	Baseline	% Change
TG	351.2	-32.1	338.6	-29.7	336.9	-5.4
Non-HDL-C	146.1	-4.8	146.6	-4.2	147.4	-0.1
TC	184.0	-3.1	186.9	-3.0	185.7	0.6
VLDL-C	59.5	-21.9	57.7	-24.5	56.7	-6.2
HDL-C	37.1	2.4	39.3	1.6	37.4	3.2
LDL-C	80.4	7.2	80.8	9.9	83.4	-3.5

說明-----TG：三酸甘油酯；non-HDL-C：非高密度脂蛋白膽固醇；TC：總膽固醇；VLDL-C：極低密度脂蛋白膽固醇；HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇；以上各參數單位皆為 mg/dL。Baseline：基線值；% Change：從基線值到試驗結束時之數值變化百分比。

Omacor 組（包括 4 克/天和 2 克/天兩組）皆可降低三酸甘油酯(TG)、非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)、總膽固醇(TC)和極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)，而安慰劑組則無法達到相同的效果及幅度。不過，如同國外的臨床試驗所顯示，Omacor 組的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)有上升的現象；第八週 LDL-C ≥ 160 mg/dL(LOCF)的比例，在 Omacor 4 克/天、2 克/天、安慰劑組的比例分別為 2.4%、3.7%與 3.4%。

在次群組分析方面，這些受試者依有無併用 statin 類藥物與三酸甘油酯的基線值是否超過 500 mg/dL 被劃分成不同的次群組進行分析，結果請見下表 4：

表 4 台灣臨床試驗次群組分析

次群組		治療群組	人數	TG 基線值	相對於基線值變化百分比(P 值)	Omacor 組對比安慰劑組(組間差異)
有無併用 Statin	穩定併用 Statin	Omacor 4 克/天	28	339.8	-28.7%(<0.0001)	-29.7%
		Omacor 2 克/天	29	309.1	-27.5%(<0.0001)	-31.3%
		安慰劑	31	325.0	4.3%(0.6775)	--
	無併用 Statin	Omacor 4 克/天	54	357.3	-33.8%(<0.0001)	-25.0%
		Omacor 2 克/天	53	356.0	-30.8%(<0.0001)	-22.0%
		安慰劑	56	343.7	-10.4%(0.0721)	--
TG 基線值	200~499 mg/dL	Omacor 4 克/天	68	311.3	-28.4%(<0.0001)	-25.3%
		Omacor 2 克/天	70	302.3	-25.2%(<0.0001)	-22.7%

是否 超過 500 mg/dL		安慰劑	73	301.3	-3.0%(0.5877)	--
	≥ 500 mg/dL	Omacor 4 克/天	14	631.4	-47.7%(0.0012)	-35.6%
		Omacor 2 克/天	12	656.4	-50.7%(0.0003)	-38.3%
		安慰劑	14	603.0	-16.8%(0.2309)	--

由上表的分析可知，不管是單獨使用，或是與 Statin 併用，Omacor 皆能降低三酸甘油酯達 20% 以上；不管是嚴重的高三酸甘油酯血症（TG ≥ 500 mg/dL），或是輕度到中度的高三酸甘油酯血症（TG 介於 200 ~ 499 mg/dL），Omacor 也都能降低三酸甘油酯達 20%以上。安全性的總結報告說明如下表 5：

表 5 台灣臨床試驗之安全性總結

	Omacor 4 克/天	Omacor 2 克/天	安慰劑組
所有不良事件	19 (22.6%)	23 (28.0%)	21 (24.1%)
與藥物相關不良事件	1 (1.2%)	4 (4.9%)	0 (0.0%)

總計在 Omacor 每天 4 克組中有 19 人發生不良事件(佔 22.6%)，每天 2 克組中有 23 人(佔 28.0%)，安慰劑組中則有 21 人(佔 24.1%)，不過，可能與藥物相關的不良事件只有 5 人(Omacor 每天 4 克組 1 人，Omacor 每天 2 克組 4 人)。在所有發生的不良事件中最常見的不良事件，在 Omacor 每天 4 克組上呼吸道感染 2 人(佔 2.4%)、肝指數（AST/ALT）上升 2 人(佔 2.4%)和高尿酸血症 2 人(佔 2.4%)；Omacor 每天 2 克組肝指數上升 3 人(佔 3.7%)；安慰劑組則為上呼吸道感染 4 人(佔 4.6%)。其中肝指數上升的受試者除 Omacor 每天 4 克組和安慰劑組各有一例 ALT 上升超過三倍正常值上限外，其餘的上升幅度都在正常值上限的三倍之內，且經觀察追蹤後，皆能恢復正常或緩解。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

28 粒軟膠囊，玻璃瓶/塑膠瓶(PE)裝

13.2 效期

請見外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下室溫，不可冷凍，兒童不易取得之處。

製造廠

國外許可證持有者

BASF AS

Lilleakerveien 2C,

2083 Oslo,

Norway

挪威 BASF 藥廠授權在台製造

委託製造廠

五洲製藥股份有限公司

桃園市新屋區赤欄里 17-1 號

藥商

科進製藥科技股份有限公司

地址：台北市南港區園區街 3 號 14F-7

電話：(02) 2655-7568