

# 沛麗婷膜衣錠 10 毫克

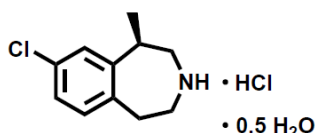
## BELVIQ® F.C. Tablets 10mg

衛部藥輸字第 027218 號

### 說明：

BELVIQ (Lorcaserin HCl) 是 serotonin 2C receptor agonist，口服給藥，用於長期體重控制。其化學名稱為 (R)-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride hemihydrate。其化學式為  $C_{11}H_{15}Cl_2N \cdot 0.5 H_2O$ ，其半水化合物形式的分子量為 241.16 g/mol。

其結構式為：



**有效成分：**Lorcaserin hydrochloride hemihydrate 是白色至灰白色之粉末，溶解度大於 400 mg/mL。每錠 BELVIQ 中含有 10.4 mg 結晶狀的 lorcaserin hydrochloride hemihydrate，相當於 10.0 mg anhydrous lorcaserin hydrochloride。

**賦形劑：**silicified microcrystalline cellulose、hydroxypropyl cellulose、croscarmellose sodium、colloidal silicon dioxide、polyvinyl alcohol、polyethylene glycol、titanium dioxide、talc、FD&C Blue #2 aluminum lake 及 magnesium stearate。

**劑型及含量：**本品為外觀藍色、圓形的膜衣錠，一面刻字為 A，另一面刻字為 10。每錠 BELVIQ F.C. Tablets 含 Lorcaserin HCl 10mg。

### 適應症：

體重管理藥物。搭配飲食和運動控制，作為身體質量指數 (BMI) 過高者進行長期體重管理。適用之身體質量指數為：(1)  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  或 (2)  $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  且有一項與體重相關之疾病 (例如：高血壓、血脂異常或第二型糖尿病)。

### 使用限制：

BELVIQ 併用其他減重藥物 (處方藥、非處方藥及中草藥) 之安全性和有效性尚未確立。

BELVIQ 對於心血管系統之影響 (致病率及致死率) 尚未確立。

### 用法用量：

本藥須由醫師處方使用

建議劑量為一天兩次，早、晚各服用一錠，不可超過建議劑量。BELVIQ 可單獨服用，亦可與食物併服。使用達 12 週時，需進行療效的評估，如果體重減少未超過 5%，則建議停止服用 BELVIQ。

身體質量指數轉換圖表如表一。

表一、身體質量指數轉換圖表(BMI Conversion Chart)

Weight	(lb)	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215	220	225
	(kg)	56.8	59.1	61.4	63.6	65.9	68.2	70.5	72.7	75.0	77.3	79.5	81.8	84.1	86.4	88.6	90.9	93.2	95.5	97.7	100.0	102.3
Height																						
(in)	(cm)																					
58	147.3	26	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47
59	149.9	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	45	46
60	152.4	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
61	154.9	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
62	157.5	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	38	39	40	41
63	160.0	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40
64	162.6	22	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	39
65	165.1	21	22	23	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38
66	167.6	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	36
67	170.2	20	20	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	35
68	172.7	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34
69	175.3	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	33
70	177.8	18	19	19	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	32	32
71	180.3	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	31
72	182.9	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31
73	185.4	17	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30
74	188.0	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29
75	190.5	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28
76	193.0	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27

**禁忌：**

懷孕婦女禁用 BELVIQ [見特殊族群]。

**警語及注意事項：**

**血清素症候群(Serotonin Syndrome) 或精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome)**

BELVIQ 是一種血清素作用藥物。當使用血清素作用藥物，包含(但不限於)selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)、selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)、tricyclic antidepressants (TCAs)、bupropion、triptans、膳食補充劑如聖約翰草、tryptophan、抑制 serotonin 代謝之藥物(包括 monoamine oxidase inhibitors [MAOIs])、dextromethorphan、鋰劑、tramadol、精神病藥物及其他 dopamine 拮抗劑等，特別是當以上用藥併用時，有潛在的風險，可能會發展出威脅生命的血清素症候群(Serotonin Syndrome)或精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome) [見藥物交互作用]。

血清素症候群可能包括精神狀態的改變(例如：躁動、幻覺、昏迷)，自律神經失調(例如：心跳過速、血壓不穩定、體溫過高)，神經肌肉失調(例如：反射動作過強、肢體動作不協調)和/或胃腸道症狀(例如：噁心、嘔吐、腹瀉)。血清素症候群，其最嚴重之情形，可能會類似精神病藥物惡性症候群，包括體溫過高、肌肉僵直、自律神經失調並可能伴隨生命徵象(體溫、呼吸、脈搏、血壓)快速波動，以及精神狀態的改變。患者所發生之血清素症候群或精神病藥物惡性症候群症狀應被密切監控。

BELVIQ 與其他血清素或抗多巴胺藥物併用的安全性尚未被系統性的評估及建立，包括精神病藥物、影響血清素的藥物或 MAOIs。

如果在臨床上，BELVIQ 必須併用會影響血清素神經傳遞物質系統之藥物，建議應極端小心，並仔細觀察病人，特別是在治療開始初期和增加劑量之時。如果 BELVIQ 併用任何血清素相關藥物或抗多巴胺藥物時，包括治療精神病的藥物，發生上述不良反應事件，應立即停藥，並開始給予支持性的症狀治療 [見不良反應和藥物交互作用]。

## 心臟瓣膜疾病

服用 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonist 之患者，曾有發生逆流心臟瓣膜疾病之案例發生，主要影響二尖瓣和/或主動脈瓣。逆流心臟瓣膜疾病的病因，被認為是心臟間質細胞的 5-HT<sub>2B</sub> receptors 受到活化所致。在治療濃度時，相較於 5-HT<sub>2B</sub> receptors，BELVIQ 會選擇性的活化 5-HT<sub>2C</sub> receptors。在一年的臨床試驗期間，對於 2.4% 服用 BELVIQ 的患者和 2.0% 服用安慰劑的患者，以試驗所建立的心臟超音波檢查標準，觀察患者是否有瓣膜閉鎖不全血液逆流的情形（輕度或較大的主動脈瓣膜閉鎖不全和/或中度或較大的二尖瓣閉鎖不全），結果沒有患者發生相關的症狀[見不良反應和臨床藥理學]。

BELVIQ 尚未以患有充血性心臟衰竭或血液逆流顯著的心臟瓣膜疾病病人進行研究。依現有的資料顯示，5-HT<sub>2B</sub> receptors 可能會在充血性心臟衰竭病人身上過度表現，因此，BELVIQ 應謹慎用於充血性心臟衰竭之病人。

BELVIQ 不可與作用於 5-HT<sub>2B</sub> receptors 且已知會增加心臟瓣膜病之血清素和多巴胺類藥物併用（例如：cabergoline）。

患者在使用 BELVIQ 時，如果出現心臟瓣膜疾病之徵狀，包括呼吸困難、水腫、充血性心臟衰竭、或新的心臟雜音，應評估並考慮是否停止使用 BELVIQ。

## 認知損傷

在為期至少一年的臨床試驗中，曾經發生過注意力和記憶力損傷之事件，在 BELVIQ 組及安慰劑組之發生率分別為 1.9% 及 0.5%；因此導致停藥者，在 BELVIQ 組及安慰劑組之發生率分別為 0.3% 及 0.1%。在臨床試驗中，其他與 BELVIQ 相關的不良反應尚有意識模糊、嗜睡、乏力等[見不良反應]。

由於 BELVIQ 有損害認知功能的潛在可能，患者在操作危險機器時應特別注意，包括駕駛汽車，直到患者可確認 BELVIQ 治療不影響其認知功能時。

## 精神疾病

以高劑量之 BELVIQ 進行短期研究時，可觀察到受試者有欣快、幻覺及解離症狀 [見不良反應、藥物濫用和依賴性、藥物過量]。在為期至少 1 年的臨床試驗中，曾觀察到欣快症狀者，在 BELVIQ 組及安慰劑組之發生次數分別為 6 名患者 (0.2%) 及 1 名患者 (<0.1%)。故 BELVIQ 的使用劑量不應超過每次 10 毫克、一天兩次之劑量。

有一些以中樞神經系統為作用目標之藥物，已經發現與抑鬱或自殺意念有關聯。使用 BELVIQ 之患者應監測是否出現或加重憂鬱症、自殺想法或行為，和/或任何不尋常的情緒或行為變化。出現過自殺念頭或行為之病人應停止使用 BELVIQ [見不良反應]。

## 進行糖尿病治療之第二型糖尿病患者之低血糖潛在風險

對於使用胰島素和/或促胰島素分泌製劑（例如：sulfonylureas）治療之第二型糖尿病患者，體重減輕可能增加低血糖的風險，在 BELVIQ 之臨床試驗中，曾觀察到患者有低血糖的症狀。BELVIQ 與胰島素的併用尚未被研究過。第二型糖尿病患者在開始使用 BELVIQ 之前和使用 BELVIQ 期間建議需測量血糖。應考慮減少非影響血糖之糖尿病藥物劑量，以減輕低血糖的風險。如果患者開始使用 BELVIQ 後，發生了低血糖症狀，應適當的改變糖尿病藥物之治療方法[見不良反應]。

## 陰莖異常勃起

5-HT<sub>2C</sub> receptor 作用有可能會導致異常勃起（疼痛的勃起，持續時間超過 6 小時）。

如果不及時治療，陰莖異常勃起會對勃起組織產生不可逆的損傷。男子勃起持續超過 4 小時者，無論痛苦與否，應立即停用藥物，並尋求緊急醫療照顧。

BELVIQ 應謹慎使用於容易罹患陰莖異常勃起之男性患者（例如：鐮狀細胞貧血症，多發性骨髓瘤，或白血病患者），或男性陰莖在結構上有發生變形者（例如：角狀的、海綿體纖維化或陰莖嚴重彎曲者）。BELVIQ 和治療勃起功能障礙藥物（如 phosphodiesterase type 5 inhibitor）之併用經驗有限。因此，BELVIQ 和這類藥物併用時應特別謹慎。

## 心跳速率降低

在為期至少 1 年的臨床試驗中，非糖尿病患者使用 BELVIQ 及安慰劑之心跳速率平均變化，分別是每分鐘減少 1.2 下及 0.4 下；在第二型糖尿病患者，使用 BELVIQ 及安慰劑之心跳速率平均變化，則分別是每分鐘減少 2.0 下和 0.4 下。非糖尿病患者使用 BELVIQ 及安慰劑，發生心跳每分鐘少於 50 下者之機率，分別是 5.3% 和 3.2%；第二型糖尿病患者使用 BELVIQ 及安慰劑，發生心跳每分鐘少於 50 下者之機率，分別是 3.6% 和 2.0%。將兩個群體之數據合併統計，使用 BELVIQ 及安慰劑之患者，發生心跳過慢不良反應的機率，分別是 0.3% 和 0.1%。因此，曾發生心跳過慢或有心臟傳導阻滯病史(greater than first degree)的患者，使用時應特別謹慎。

## 血液檢查數值改變

在為期至少 1 年的臨床試驗中，使用 BELVIQ 及安慰劑之受試者，在白血球數目減少的不良反應（包括白血球減少症、淋巴細胞減少、嗜中性白血球減少、白血球數目減少），分別是 0.4% 及 0.2%；而在紅血球數目減少的不良反應（包括貧血、血紅素減少、血球容積比減少），則分別是 1.3% 及 1.2% [見不良反應]。因此，使用 BELVIQ 治療期間，應考慮定期執行血液常規檢查。

## 泌乳素升高

Lorcaserin 會中度提高體內泌乳素之血中濃度。在為期至少 1 年的臨床試驗中，有一個以安慰劑為對照組之次族群(subset)，在給藥前及給藥後 2 小時進行測量，發生催乳素濃度高於正常、或高於正常值上限的兩倍，或高於正常值上限的五倍之機率，在 BELVIQ 組分別為 6.7%、1.7% 和 0.1%。在安慰劑組分別為 4.8%、0.8% 和 0.0% [見不良反應]。當懷疑患者出現催乳素過高的症狀和跡象時（如：溢乳、男樣女乳症），應開始測量催乳素的濃度。目前臨床試驗中有 1 例使用 BELVIQ 而發展出泌乳素瘤之案例，BELVIQ 和這位患者罹患泌乳素瘤是否有關仍是未知的。

## 肺動脈高血壓

某些作用於血清素系統之中樞性減肥藥，已發現與肺動脈高血壓之發生有關，而肺動脈高血壓是一種罕見但致命的疾病。因為這種疾病的發生率低，故目前 BELVIQ 之臨床試驗經驗，尚不足以確定 BELVIQ 是否會增加發生該疾病的風險。

## 不良反應

有關重要的不良反應，如血清素症候群(Serotonin Syndrome)或精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome)、心臟瓣膜疾病、認知損傷、精神疾病、低血糖、心跳速率降低、血液檢查數值改變、泌乳素升高等，請見警語及注意事項。

## 臨床試驗經驗

### 美國樞紐性試驗

在美國樞紐性試驗中，共有 6888 位受試者參與。其中，3451 位服用 BELVIQ，3437 位服用安慰劑，其年齡範圍介於 18-66 歲。79.3% 的受試者為女性，66.6% 為白人，19.2% 為黑人，11.8% 為西班牙裔，2.4% 為其它人種，有 7.4% 的受試者為第二型糖尿病患者。使用 BELVIQ 10 毫克每日兩次之受試者，服用 1 年者共有 1969 位，服用 2 年者共有 426 位。

在為期至少 1 年的臨床試驗中，因不良反應而提前退出者，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別佔 8.6% 及 6.7% 之受試者。

導致受試者退出試驗之不良反應(BELVIQ 組 vs. 安慰劑組)，最常見的是頭痛 (1.3% vs. 0.8%)，憂鬱症 (0.9% vs. 0.5%) 和頭暈 (0.7% vs. 0.2%)。

### 台灣銜接性試驗

在台灣銜接性試驗中，共有 171 位受試者參與。其中，85 位分配到 BELVIQ 組，86 位分配到安慰劑組，但安慰劑組有 1 位未領藥即退出試驗。受試者年齡範圍介於 20-65 歲，60.6% 的受試者為女性，100% 為台灣人，皆非糖尿病患者。使用 BELVIQ 10 毫克每日兩次之受試者，共有 85 位。其中，有 11 位未滿 24 週即退出試驗，但沒有受試者是因為不良反應而退出試驗。

### 最常見的不良反應

因為臨床試驗是在廣泛的不同條件下進行的，在藥物的臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能直接與另一藥物臨床試驗的發生率進行比較，而且可能無法反應實際臨床使用所觀察到的發生率。

在非糖尿病患者中，與安慰劑相比，使用 BELVIQ 最常見的不良反應（大於 5%，較安慰劑更常發生）為頭痛、頭暈、乏力、噁心、口乾、便秘等。在糖尿病患者中，最常見的不良反應為低血糖、頭痛、背痛、咳嗽、乏力。如與安慰劑比較，發現使用 BELVIQ 患者會更頻繁發生之不良反應，且患者發生率大於或等於 2% 者，皆彙總於下列之表二（非糖尿病受試者）及表三（第二型糖尿病受試者）。

表二、在非糖尿病人中相較於安慰劑組，服用 BELVIQ 較常發生的不良反應

不良反應	病人數(百分比)	
	BELVIQ 10 mg 每天兩次 N=3195	安慰劑 N=3185
<b>腸胃道不適</b>		
噁心	264 (8.3)	170 (5.3)
腹瀉	207 (6.5)	179 (5.6)
便秘	186 (5.8)	125 (3.9)
口乾	169 (5.3)	74 (2.3)
嘔吐	122 (3.8)	83 (2.6)
<b>一般不適症狀</b>		
疲倦	229 (7.2)	114 (3.6)
<b>侵入性感染</b>		
上呼吸道感染	439 (13.7)	391 (12.3)
鼻咽炎	414 (13.0)	381 (12.0)
尿道感染	207 (6.5)	171 (5.4)
<b>肌肉骨骼和結締組織症狀</b>		
背部疼痛	201 (6.3)	178 (5.6)
肌肉骨骼疼痛	65 (2.0)	43 (1.4)
<b>神經系統症狀</b>		

頭痛	537 (16.8)	321 (10.1)
頭暈	270 (8.5)	122 (3.8)
<b>呼吸系統、胸和縱膈腔症狀</b>		
咳嗽	136 (4.3)	109 (3.4)
口咽疼痛	111 (3.5)	80 (2.5)
鼻竇充血	93 (2.9)	78 (2.4)
<b>皮膚及皮下組織症狀</b>		
紅疹	67 (2.1)	58 (1.8)
<b>台灣銜接性試驗(發生率大於或等於 3%)</b>		
	病人數(百分比)	
	BELVIQ 10 mg 每天兩次 N=85	安慰劑 N=85
不良反應		
<b>腸胃道不適</b>		
噁心	5 (5.88)	2 (2.35)
腹瀉	4 (4.71)	3 (3.53)
便秘	3 (3.53)	1 (1.18)
<b>肝膽不適</b>		
肝功能異常	4 (4.71)	2 (2.35)
<b>一般不適症狀</b>		
疲倦	3 (3.53)	1 (1.18)
<b>侵入性感染</b>		
上呼吸道感染	7 (8.24)	6 (7.06)
鼻咽炎	5 (5.88)	8 (9.41)
<b>肌肉骨骼和結締組織症狀</b>		
背部疼痛	5 (5.88)	1 (1.18)
<b>神經系統症狀</b>		
頭痛	9 (10.59)	3 (3.53)
頭暈	14 (16.47)	4 (4.71)
<b>呼吸系統、胸和縱膈腔症狀</b>		
咳嗽	6 (7.06)	4 (4.71)
流鼻水	0	3 (3.53)

表三、在第二型糖尿病人中相較於安慰劑組，服用 BELVIQ 較常發生的不良反應 (發生率大於或等於 2%)

	病人數(百分比)	
	BELVIQ 10 mg 每天兩次 N=256	安慰劑 N=252
不良反應		
<b>腸胃道不適</b>		
噁心	24 (9.4)	20(7.9)
牙痛	7 (2.7)	0
<b>一般不適症狀</b>		
疲勞	19 (7.4)	10 (4.0)
末梢水腫	12 (4.7)	6 (2.4)
<b>免疫系統症狀</b>		
季節性過敏	8 (3.1)	2 (0.8)
<b>侵入性感染</b>		
鼻咽炎	29 (11.3)	25 (9.9)
尿道感染	23 (9.0)	15 (6.0)
腸胃炎	8 (3.1)	5 (2.0)
<b>代謝及營養相關症狀</b>		
低血糖	75 (29.3)	53 (21.0)

糖尿病惡化	7 (2.7)	2 (0.8)
食慾降低	6 (2.3)	1 (0.4)
<b>肌肉骨骼和結締組織症狀</b>		
背部疼痛	30 (11.7)	20 (7.9)
肌肉痙攣	12 (4.7)	9 (3.6)
<b>神經系統症狀</b>		
頭痛	37 (14.5)	18 (7.1)
頭暈	18 (7.0)	16 (6.3)
<b>精神不適症狀</b>		
焦慮	9 (3.5)	8 (3.2)
失眠	9 (3.5)	6 (2.4)
精神緊張	7 (2.7)	3 (1.2)
抑鬱	6 (2.3)	5 (2.0)
<b>呼吸系統、胸和縱膈腔症狀</b>		
咳嗽	21 (8.2)	11 (4.4)
<b>血管相關症狀</b>		
高血壓	13 (5.1)	8 (3.2)

## 其他不良反應

### 血清素相關的不良反應

SSRIs、SNRIs、bupropion、三環抗憂鬱藥、單胺氧化酶抑制劑等藥物，在 BELVIQ 臨床試驗中，皆被排除使用。而 triptans 及 dextromethorphan 則可允許使用於試驗當中：非糖尿病患者之使用率分別為 2% 和 15%；糖尿病患者之使用率分別為 1% 和 12%。兩名使用 BELVIQ 之患者曾經歷了一連串的不良反應，而這些不良反應與血清素過量的症狀和跡象相符，且其中一名患者有使用 dextromethorphan。在為期至少 1 年的臨床試驗中，使用 BELVIQ 及安慰劑之受試者，曾發生可能是血清素所導致的一些症狀，是血清素症候群標準中的病徵。在兩組中 (BELVIQ vs. 安慰劑)，寒顫是最常見的事件 (1.0% vs. 0.2%)，其次是震顫 (0.3% vs. 0.2%)，譫妄 (0.2% vs. 小於 0.1%)，定向障礙 (0.1% vs. 0.1%) 和多汗 (0.1% vs. 0.2%)。由於血清素症候群之發病率非常低，BELVIQ 和血清素症候群之間的關聯性，無法基於臨床試驗結果進行排除 [見警語及注意事項]。

### 第二型糖尿病患者發生低血糖

在第二型糖尿病患者之臨床試驗中，發生低血糖症狀而需要他人協助者，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 4 例 (1.6%) 和 1 例 (0.4%)。這 4 位使用 BELVIQ 之受試者中，皆是併用 sulfonylurea (有使用或沒使用 metformin)。BELVIQ 尚未以使用胰島素的患者進行研究。低血糖的定義為血糖小於或等於 65 mg/dL，並發生低血糖的症狀。發生低血糖之受試者，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 19 位 (7.4%) 及 16 位 (6.3%)。

### 認知損傷

在為期至少 1 年的臨床試驗中，發生認知損傷之不良反應 (例如：注意力難以集中、無法專注、記憶困難、意識混亂)，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 2.3% 及 0.7%。

### 精神疾病

非糖尿病患者發生精神疾病導致住院或停藥者，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 2.2% 及 1.1%。

欣快感 在健康人進行的短期研究中，發現使用超過治療劑量之 BELVIQ (40 和 60 毫克) 時，與安慰劑組相比，BELVIQ 組之欣快感發生率會增加 [見藥物濫用和依賴性]。以肥胖患者進行為期至少 1 年的臨床試驗中，發生欣快感之機率，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 0.17% 及

0.03%。

**憂鬱症和自殺傾向** 在為期至少 1 年的臨床試驗中，發生憂鬱及情緒問題的機率，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 2.6% 及 2.4%。產生自殺意念者，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 0.6% 及 0.4%。因憂鬱症、情緒問題或產生自殺意念等有關事件而停藥者，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 1.3% 及 0.6%。

### 檢驗數值異常

**淋巴細胞和嗜中性白血球計數** 在為期至少 1 年的臨床試驗中，發生淋巴細胞計數低於正常值下限的機率，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 12.2% 及 9.0%；而發生嗜中性白血球計數低於正常值下限的機率，則分別為 5.6% 及 4.3%。

**血紅素** 在為期至少 1 年的臨床試驗中，曾有些時間點，發生血紅素檢驗值低於正常值下限的情形，其發生機率在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 10.4% 及 9.3%。

**泌乳素** 在臨床試驗中，泌乳素濃度高於正常、或高於正常值上限的兩倍，或高於正常值上限的五倍之機率，在 BELVIQ 組分別為 6.7%、1.7%、0.1%，在安慰劑組分別為 4.8%、0.8%、0.0%。

### 眼部疾病

使用 BELVIQ 之患者相較於使用安慰劑者，有更多發生眼部疾病的情形。無糖尿病之受試者，在 BELVIQ 組及安慰劑組分別為 4.5% 及 3.0%。罹患第二型糖尿病之受試者則分別是 6.3% 及 1.6%。在無糖尿病受試者的群體中，視力模糊、乾眼、視力損害等事件的發生率，在 BELVIQ 組大於安慰劑組。在罹患第二型糖尿病受試者的群體中，視覺障礙、結膜感染、疼痛刺激感、發炎、眼部感覺的疾病、白內障等事件的發生率，在 BELVIQ 組大於安慰劑組。

### 心臟超音波的安全評估

為預估逆流性心臟瓣膜疾病發生的可能性，對三個臨床試驗中 7794 位受試者進行評估，每位受試者參與臨床試驗的時間至少達 1 年，其中有 3451 人每天服用兩次 BELVIQ 10 毫克。主要的心臟超音波安全參數，是以試驗所建立的心臟超音波檢查標準，觀察發生瓣膜閉鎖不全血液逆流（輕度或較大的主動脈瓣膜閉鎖不全，和/或中度或較大的二尖瓣閉鎖不全）的受試者比例，在參加試驗後 1 年的變化。結果在 BELVIQ 組及安慰劑組中，發展出瓣膜逆流之患者，分別是 2.4% 及 2.0%。心臟瓣膜疾病與 BELVIQ 之相對風險，彙總於表四。BELVIQ 尚未以患有充血性心臟衰竭或血液逆流顯著的心臟瓣膜疾病病人進行研究[見警語及注意事項]。

表四、各試驗組於第 52 週之心臟瓣膜疾病發生率(依 FDA 定義認定)<sup>1</sup>

	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	BELVIQ N=1278	安慰劑 N=1191	BELVIQ N=1208	安慰劑 N=1153	BELVIQ N=210	安慰劑 N=209
依 FDA 定義認定之心臟瓣膜疾病發生率，數目(百分比)	34 (2.7)	28 (2.4)	24 (2.0)	23 (2.0)	6 (2.9)	1 (0.5)
相對風險 (95% CI)	1.13 (0.69, 1.85)		1.00 (0.57, 1.75)		5.97 (0.73, 49.17)	
合計相對風險 (95% CI)	1.16 (0.81, 1.67)					

<sup>1</sup> 試驗前檢查確認未罹患心臟瓣膜疾病的患者，且參加試驗後有再進行心臟超音波檢查；意圖治療群體；使用最後觀察值挪動插補法(LOCF)進行統計分析。

### **藥物交互作用**



## 使用其他會影響血清素作用途徑之藥物

基於 BELVIQ 的作用機轉和理論上會發生血清素症候群的潛在可能，應特別小心使用其他會影響血清素作用途徑之藥物，包括但不限於：triptans、單胺氧化酶抑制劑（包括 linezolid，一種抗生素，可逆的非選擇性單胺氧化酶抑制劑）、選擇性血清素再回收抑制劑（SSRIs）、選擇性血清素正腎上腺素再回收抑制劑（SNRIs）、dextromethorphan、三環抗憂鬱藥、bupropion、鋰劑、tramadol、tryptophan 和聖約翰草[見警語及注意事項]。

## Cytochrome P450 (2D6) 受質

當藥物在體內主要是經由 CYP 2D6 進行代謝時，該藥物在併用 BELVIQ 時需特別小心，因為 BELVIQ 可以提高這些藥物在體內的暴露量[見臨床藥理學]。

## 特殊族群

### 孕婦

懷孕藥物分級：X

### 風險彙總

懷孕期間禁用 BELVIQ，因為減重對於孕婦沒有任何潛在的益處，並可能對胎兒造成傷害。臨床前之動物試驗結果顯示，對懷孕後期的大鼠投與 Lorcaserin，將會導致其後代持續維持較低的體重直到成年。如果患者在服用此藥期間發現懷孕，應告知懷孕患者，減重對於胎兒的潛在危害。

### 臨床考量

最小的體重增加，沒有體重減少，是目前對所有孕婦在體重控制上的建議，包括原本就已經是過重或肥胖之孕婦，因為懷孕期間的母體組織會發生必需的體重增加。

### 動物實驗數據

對懷孕的大鼠和兔子給予 Lorcaserin，在其胚胎形成器官期間進行研究。給予的劑量，在大鼠和兔子的血中暴露量，分別是人體臨床使用暴露量之 44 倍及 19 倍。試驗結果顯示，未發現 Lorcaserin 會導致畸胎或胚胎死亡。

在產前和產後動物後代的發育研究中，從母鼠懷孕期間到產後 21 天，分別給與不同母鼠 5、15、50 毫克/公斤之 Lorcaserin，使幼鼠在子宮中和整個哺乳期中，皆間接暴露於 Lorcaserin 中。試驗結果顯示，最高劑量（約 44 倍的人體暴露量）會導致流產(死胎)和較低的幼鼠存活率。所有劑量皆會降低幼鼠的體重，從其出生持續到成年。但是，沒有觀察到幼鼠有發育異常的現象，成年後其繁殖能力也沒有受到影響。

### 哺乳中的母親(授乳婦)

目前尚不清楚 BELVIQ 是否會分泌到人類乳汁中，因為許多藥物都會被分泌到乳汁中，是否終止哺乳或停用藥物，需考慮到藥物對母親的重要性再做決定。

### 兒童使用

BELVIQ 在 18 歲以下兒童的安全性和有效性尚未建立，不建議使用在兒科患者。

### 老年人使用

在 BELVIQ 臨床試驗中，共有 135 位 (2.5%) 受試者之年齡高於等於 65 歲，但人數尚不足以確定老年人是否與年輕人具有不同的藥物反應。但是有一些老年人使用 BELVIQ 後發現更有效果，這是不能排除的。

由於老年患者已有腎功能損傷的機率較高，中老年人使用 BELVIQ 前，基本上應先了解其腎功能是否正常[見特殊族群和臨床藥理學]。老年患者如腎功能正常，則無須調整劑量。

## 腎損傷

如為輕度的腎功能損傷，則無須調整 BELVIQ 劑量；如為中度的腎功能損傷，則必需謹慎使用 BELVIQ。不建議重度腎功能損傷或末期腎病患者使用 BELVIQ[見臨床藥理學]。

## 肝損傷

如為輕度的肝功能損傷 (Child-Pugh score 5-6)，或中度的肝功能損傷 (Child-Pugh score 7-9)，則無須調整 BELVIQ 劑量。目前尚未研究重度肝功能損傷對 Lorcaserin 的影響，故此類患者須謹慎使用[見臨床藥理學]。

## 藥物濫用和依賴性

### 濫用

在一個評估藥物濫用可能性的試驗中，口服超過治療劑量 (40 毫克和 60 毫克) 的 Lorcaserin，產生欣快、幻覺或鎮靜的比例，是安慰劑組的 2~6 倍，且這些反應類似於已知會造成濫用的對照藥物 zolpidem (15 和 30 毫克) 和 ketamine (100 毫克)。在這項研究中，使用 Lorcaserin (40 毫克和 60 毫克) 產生欣快感的發生率，類似於 zolpidem，但小於 ketamine。使用 Lorcaserin 產生的欣快感，持續時間較 zolpidem 及 ketamine 長。

整體而言，在這個以健康人進行的短期研究中，口服 Lorcaserin 40 毫克及 60 毫克產生欣快感的比率，較以肥胖患者進行的長期研究高。以肥胖患者進行 4 週至 2 年的臨床研究，口服 Lorcaserin 劑量達 40 毫克時，產生欣快和幻覺反應的發生率小於 1.0%。

### 依賴性

目前沒有完備的動物或臨床試驗數據可評估 Lorcaserin 是否會導致生理依賴性(如戒斷症狀的佐證資料)。然而，口服 Lorcaserin 超過治療劑量時，會產生幻覺、欣快或正面主觀的反應，顯示 Lorcaserin 可能會產生心理依賴性。

## 藥物過量

目前沒有 BELVIQ 過量使用之經驗可供參考。BELVIQ 過量時應停藥，並以一般藥物過量的治療方式來處置。BELVIQ 無法經由血液透析來排除。

## 臨床藥理學

### 作用機轉

Lorcaserin 可降低食物消耗，透過選擇性作用位於腦部下視丘負責控制食慾減退的原嗎啡黑色素皮質神經元上的 5-HT<sub>2C</sub> receptor，以增加飽足感。惟目前還不知道確切的作用機轉。

Lorcaserin 依建議的每日劑量使用時，相較於 5-HT<sub>2A</sub> receptor、5-HT<sub>2B</sub> receptor (見表五)及其他亞型的 receptor、transporter、reuptake site，會選擇性作用於 5-HT<sub>2C</sub> receptor。

**表五、Lorcaserin 對於人類 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub> 及 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtypes 之作用力 (EC<sub>50</sub>) 及結合力 (K<sub>i</sub>)**

Serotonin Receptor Subtype	EC50, nM	Ki, nM
5HT <sub>2C</sub>	39	13
5HT <sub>2B</sub>	2380	147
5HT <sub>2A</sub>	553	92

## 藥效學

心臟電生理學 在一個隨機分配的多劑量臨床試驗中，每天以口服方式給藥一次，以 Lorcaserin 15 毫克及 40 毫克為試驗組，moxifloxacin 400 毫克及安慰劑為對照組，評估 4 個組的用藥對 244 名健康受試者 QT 間期的影響。試驗數據係以證實可測得微小作用的方法來偵測，以最大的安慰劑數值進行調整後，經上界單邊 95% 信賴區間統計分析，結果顯示以個別校正方法 (QTcI) 依基線校正後之 QT 低於 10 毫秒(法規規定之閾值)。

## 藥物動力學

### 吸收

Lorcaserin 從胃腸道吸收，並在口服給藥後 1.5~2 小時後達到最高血中濃度。Lorcaserin 的絕對生體可用率尚未被確定。Lorcaserin 的半衰期約為 11 小時，每日兩次給藥持續 3 天後達到穩定血中濃度，大約 70% 藥物蓄積於體內。

食物影響：12 位成年之志願受試者 (6 男 6 女)，在禁食狀態和食用高脂肪 (膳食的總含熱量的約 50%) 高熱量 (大約 800 給藥後-1000 卡路里) 餐的不同條件下，分別口服單劑量 10 毫克的 BELVIQ。結果顯示，BELVIQ 受到食物影響，其最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) 約增加 9%，暴露量 (AUC) 約增加 5%，T<sub>max</sub> 約延遲 1 小時。由於影響不顯著，故 BELVIQ 與食物併用，或不與食物併用皆可。

### 分佈

Lorcaserin 會分佈到人類的腦脊髓液和中樞神經系統。約有 70% 的 Lorcaserin HCl 會與人血漿蛋白結合。

### 代謝

Lorcaserin 主要是經由肝臟中多個酵素途徑進行代謝，口服 BELVIQ 後，血中的主要代謝產物是 Lorcaserin sulfamate (M1)，M1 的 C<sub>max</sub> 約為 Lorcaserin C<sub>max</sub> 之 1 到 5 倍。N-carbamoyl glucuronide lorcaserin (M5) 是尿中的主要代謝產物、M1 則是尿中的次要代謝產物，代謝物的量約佔口服劑量的 3%。由尿中排出的其他少量代謝產物為 glucuronide 或 sulfate conjugates 等氧化代謝產物。主要代謝產物對於血清素 receptor 是無藥理活性的。

### 排除

Lorcaserin 主要是經由肝臟代謝，而代謝物會經由尿液排泄。在人類質量平衡臨床試驗中，健康人攝取放射性 Lorcaserin 後，94.5% 的放射性物質可以被回收，其中在尿液和糞便之回收量分別為 92.3% 及 2.2%。

## 特殊族群

**腎功能不全** 以各種不同程度的腎功能患者研究 Lorcaserin 之給藥方式。在理想體重 (IBW) 之條件下，依肌酐清除率 (CL<sub>cr</sub>)，以 Cockcroft-Gault 公式計算給藥的劑量。腎功能損傷會

降低 Lorcaserin 的 C<sub>max</sub>，在 AUC 方面則沒有改變。

Lorcaserin sulfamate (M1) 之暴露量，和正常人相比 (CL<sub>Cr</sub> > 80 毫升/分鐘)，在輕度腎功能損傷患者 (CL<sub>Cr</sub> = 50-80 毫升/分鐘)，約增加 1.7 倍；在中度腎功能損傷患者，約增加 2.3 倍 (CL<sub>Cr</sub> = 30-50 毫升/分鐘)；在重度腎功能損傷患者 (CL<sub>Cr</sub> = < 30 毫升/分鐘) 約增加 10.5 倍。

N-carbamoyl glucuronide lorcaserin (M5) 之暴露量，和正常人相比 (CL<sub>Cr</sub> > 80 毫升/分鐘)，在輕度腎功能損傷患者 (CL<sub>Cr</sub> = 50-80 毫升/分鐘)，約增加 1.5 倍；在中度腎功能損傷患者，約增加 2.5 倍 (CL<sub>Cr</sub> = 30-50 毫升/分鐘)；在重度腎功能損傷患者 (CL<sub>Cr</sub> = < 30 毫升/分鐘) 約增加 5.1 倍。

Lorcaserin sulfamate (M1) 之最終半衰期，在輕度、中度、重度腎損傷的延長，分別是 26%、96%、508%；N-carbamoyl glucuronide lorcaserin (M5) 之最終半衰期，在輕度、中度、重度腎損傷的延長，分別是 0%、26%、22%。代謝物 M1 和 M5 會在重度腎功能損傷患者的體內累積。

代謝物 M5 經過 4 小時的血液透析後，約可清除 18% 的體內含量。Lorcaserin 和代謝物 M1 無法經由血液透析清除。不建議重度腎功能損害患者 (CL<sub>Cr</sub> < 30 毫升/分鐘) 或末期腎病患者使用 Lorcaserin [見特殊族群]。

Estimate Ideal Body Weight (IBW) in (kg)      Males: IBW = 50 kg + 2.3 kg for each inch over 5 feet.  
Females: IBW = 45.5 kg + 2.3 kg for each inch over 5 feet.

The Cockcroft-Gault calculation using the IBW:

Female:

$$\text{GFR (mL/min)} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{age}) \times \text{ideal body weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

Male:

$$\text{GFR (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{ideal body weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

**肝損傷** 以肝損傷患者和正常肝功能患者進行 Lorcaserin 給藥方式的評估。Lorcaserin C<sub>max</sub> 與正常肝功能患者相比，在輕度 (Child-Pugh 評分 5-6) 和中度 (Child-Pugh 評分 7-9) 肝功能損害，分別低了 7.8% 及 14.3%。59% 中度肝損傷患者之 Lorcaserin 半衰期延長至 19 個小時。在輕度和中度肝損傷患者，Lorcaserin 之暴露量 (AUC) 約分別增加 22% 及 30%。輕度至中度肝功能損傷患者，無須調整治療劑量。重度肝損傷對於 Lorcaserin 之影響則未評估 [見特殊族群]。

**性別** 無須依性別調整劑量。性別並未有意義的影響 Lorcaserin 之藥物動力學。

**老年** 無須依年齡調整劑量。12 位健康老年人 (年齡大於 65 歲) 與 12 位一般成年受試者進行藥物動力學之比對試驗，結果證實 Lorcaserin 之暴露量 (AUC 和 C<sub>max</sub>) 在兩組是相當的。與非老年組相比，老年組之 C<sub>max</sub> 約降低 18%，而 T<sub>max</sub> 從 2 小時增加到 2.5 小時。

**種族** 無須依種族調整劑量。種族並未有意義的影響 Lorcaserin 之藥物動力學。

### CYP2D6 快速代謝者

Lorcaserin 會抑制 CYP2D6 之代謝反應。以 21 位 CYP2D6 快速代謝者進行臨床試驗，併用 Lorcaserin 10mg 每日兩次持續 4 天，將增加 Dextromethorphan 最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) 約 76%，並增加 2 倍之暴露量 (AUC) [見藥物交互作用]。

### 非臨床毒性

致癌性、突變性、生育能力降低

## 突變性

Lorcaserin HCl 在體外細菌突變試驗(Ames test)結果沒有導致基因突變，在體外中國倉鼠卵巢細胞的染色體試驗不會導致染色體的斷裂，在體內大鼠骨髓微核試驗結果顯示沒有基因毒性。

## 致癌性

透過兩年的小鼠和大鼠致癌性試驗評估 Lorcaserin HCl 的致癌性。分別餵食 CD-1 小鼠 5、25 和 50 mg/kg，實驗結果發現在公鼠和母鼠血液曝露劑量分別人體臨床每日劑量的 8 倍和 4 倍時，服用藥物和增加腫瘤發生率並無關聯。

在 SD 大鼠的致癌性試驗中，公鼠和母鼠分別被餵食 10、30 和 100 mg/kg 的 Lorcaserin HCl。在母鼠部分，劑量為 100mg/kg，血液曝露量為人體臨床每日劑量的 87 倍時，有觀察到乳腺癌的增加，且在所有劑量組別中(對於臨床劑量沒有安全範圍)，乳腺纖維瘤都有增加的情形。乳腺癌和乳腺纖維瘤增加的現象可能與 Lorcaserin HCl 改變大鼠泌乳激素的體內恆定有關。雖然在實驗中觀察到乳腺癌和乳腺纖維瘤發生率的增加，但此現象在大鼠與人類的相關性仍是未知。

在公鼠部分，在劑量大於等於 30 mg/kg，血液曝露量為人體臨床每日劑量的 17 倍時，可以觀察到腫瘤性的變化，包含皮下組織(纖維腺瘤、神經鞘瘤)，皮膚(鱗狀細胞癌)，乳腺(乳腺癌和纖維腺瘤)，腦(星狀細胞瘤)。在較高的曝露劑量時，肝腺瘤和甲狀腺濾泡性腺瘤有增加的情形，被認為是伴隨大鼠肝臟酵素引發的症狀，和人類的相關性仍是未知。在大鼠實驗中，劑量高於臨床試驗中人類腦部曝露量(AUC<sub>24h,ss</sub>)的 70 倍時，未觀察到星狀細胞瘤發生率增加的情形。排除肝臟和甲狀腺的腫瘤，這些公鼠身上發現的腫瘤，與人類的相關性仍是未知。

## 生育能力降低

利用 SD 大鼠實驗評估是否會影響生育能力，公鼠在交配前四周和交配期間服用 Lorcaserin HCl，而母鼠在交配前兩周和妊娠第 7 天服藥。在曝露劑量高達人類臨床劑量 29 倍的大鼠實驗中，Lorcaserin HCl 對生育能力沒有影響。

## 臨床試驗

### 美國樞紐性試驗

搭配控制飲食、增加運動，BELVIQ 做為長期體重管理的功效和安全性，經三個隨機、雙盲、安慰劑控制，為期 52-104 週的臨床試驗評估。兩個試驗為非糖尿病患者(試驗 1 和試驗 2)，一個試驗為糖尿病患者(試驗 3)，評估一天服用兩次 10 毫克 BELVIQ 的效用。這些試驗的主要療效評估為一年後的減重效果，包括減去大於或等於 5% 初始體重的人數比例、減去大於或等於 10% 初始體重的人數比例、以及平均體重變化。所有患者在第一次投與試驗藥物前，都接受一對一的衛教指導計畫，進行熱量控制與運動諮詢，且在試驗期間持續地，每四個禮拜，接受一次衛教諮詢。

試驗 1 乃為期兩年的試驗，共納入 3,182 位肥胖(BMI 30-45 kg/m<sup>2</sup>) 或過重 (BMI 27-29.9 kg/m<sup>2</sup>) 患者，且至少患有一項與體重相關的共病症，如高血壓或血脂異常的患者。在第二年，分配到安慰劑組的患者持續使用安慰劑，BELVIQ 組則以 2:1 比例分配至持續使用 BELVIQ 或是轉為安慰劑組。平均年齡為 44 歲(介於 18-65 歲)；83.5% 為女性。67% 為白種人，19% 為非裔，12% 為西班牙裔。平均初始體重為 100.0 公斤，平均 BMI 為 36.2 kg/m<sup>2</sup>。

試驗 2 乃為期一年的試驗，納入 4008 位肥胖(BMI 30-45 kg/m<sup>2</sup>) 或過重 (BMI 27-29.9 kg/m<sup>2</sup>) 患者，且至少患有一項與體重相關的共病症，如高血壓或血脂異常的患者。平均年齡為 44 歲(介於 18-65 歲)；80% 為女性。67% 為白種人，20% 為非裔，11% 為西班牙裔。平均初始體重為 100.2 公斤，平均 BMI 為 35.9 kg/m<sup>2</sup>。

試驗 3 乃為期一年的試驗，納入 604 位患者，其 BMI 大於或等於 27，且有控制不佳的第二型糖尿病(糖化血色素介於 7-10%)，接受 metformin 和/或 sulfonylurea 治療。平均年齡為 53 歲(介於 21-65 歲)；54% 為女性。61% 為白種人，21% 為非裔，14% 為西班牙裔。平均初始 BMI 為 36 kg/m<sup>2</sup>，糖化血色素平均為 8.1%。

部分隨機分派受試者於第 52 週前退出試驗，試驗 1 退出比例為 52.5%，試驗 2 為 45%，試驗 3 為 36%。

### 非糖尿病患者的一年體重控制

試驗 1 和試驗 2 之減重結果如表六所示，合併的數據反映出個別試驗結果。

於 52 週，和安慰劑組相比，BELVIQ 組減重效果顯著優於安慰劑組(達統計顯著意義)，根據 ITT/LOCF 群體分析，第一年接受 BELVIQ 治療的患者，扣除安慰劑減重效果，調整過後，可減去 3.3 公斤。BELVIQ 組和安慰劑組 52 週的體重變化如圖一所示。

在第 12 週未減去 5% 初始體重者，在第 52 週則不太可能減去 5% 體重。

表六、彙總試驗 1 和試驗 2 第一年的減重結果

	BELVIQ 10 毫克 BID N=3098	安慰劑 N=3038
<b>體重(公斤)</b>		
初始體重平均(SD)	100.4 (15.7)	100.2 (15.9)
與初始比較(調整後的平均 <sup>1</sup> )(SE)	-5.8 (0.1)	-2.5 (0.1)
和安慰劑組的差異(調整後的平均 <sup>1</sup> )(95%信賴區間)	-3.3 ** (-3.6, -2.9)	
體重變化百分比(調整後的平均 <sup>1</sup> )(SE)	-5.8 (0.1)	-2.5 (0.1)
和安慰劑組的差異(調整後的平均 <sup>1</sup> )(95%信賴區間)	-3.3 ** (-3.6, -3.0)	
<b>減去大於或等於 5% 體重的人數比例</b>	47.1	22.6
和安慰劑組的差異(95%信賴區間)	24.5 ** (22.2, 26.8)	
<b>減去大於或等於 10% 體重的人數比例</b>	22.4	8.7
和安慰劑組的差異(95%信賴區間)	13.8 ** (12.0, 15.5)	

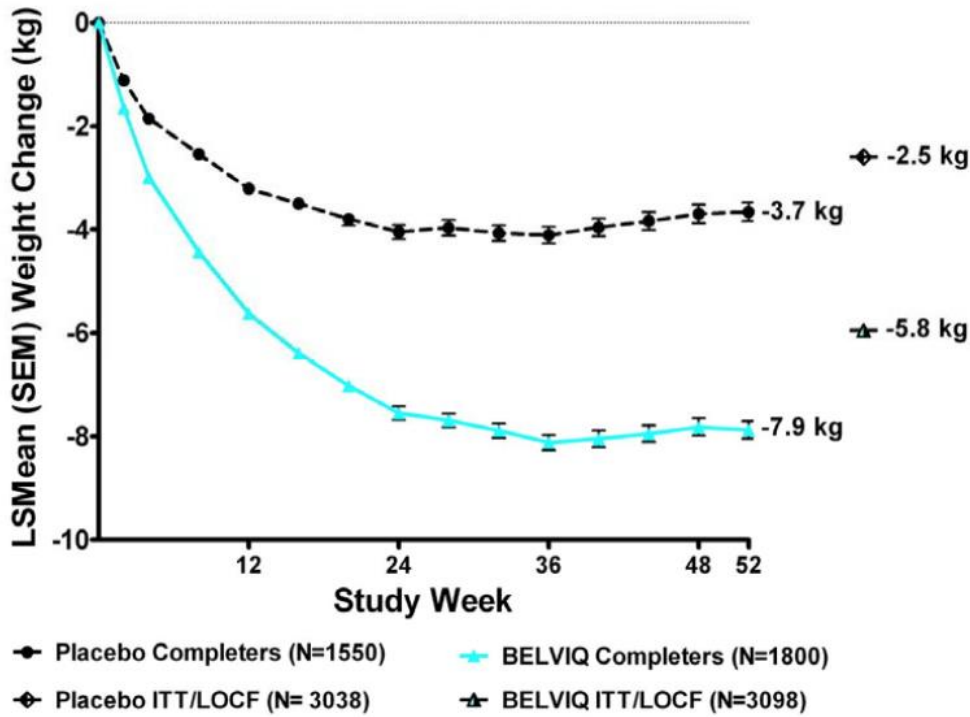
SD=標準差; SE=標準誤差

使用意圖治療群體最後觀察值擲動插補法(LOCF); 接受試驗藥物且有一次初始後體重量測結果的患者，BELVIQ 組別有 44% 於 52 週試驗終點前退出，安慰劑組別有 51%。

<sup>1</sup> 最小平方法代表初始值、治療、試驗調整後的值。

\*\*與安慰劑組比，p<0.001。三項終點指標皆具型一誤差控制。

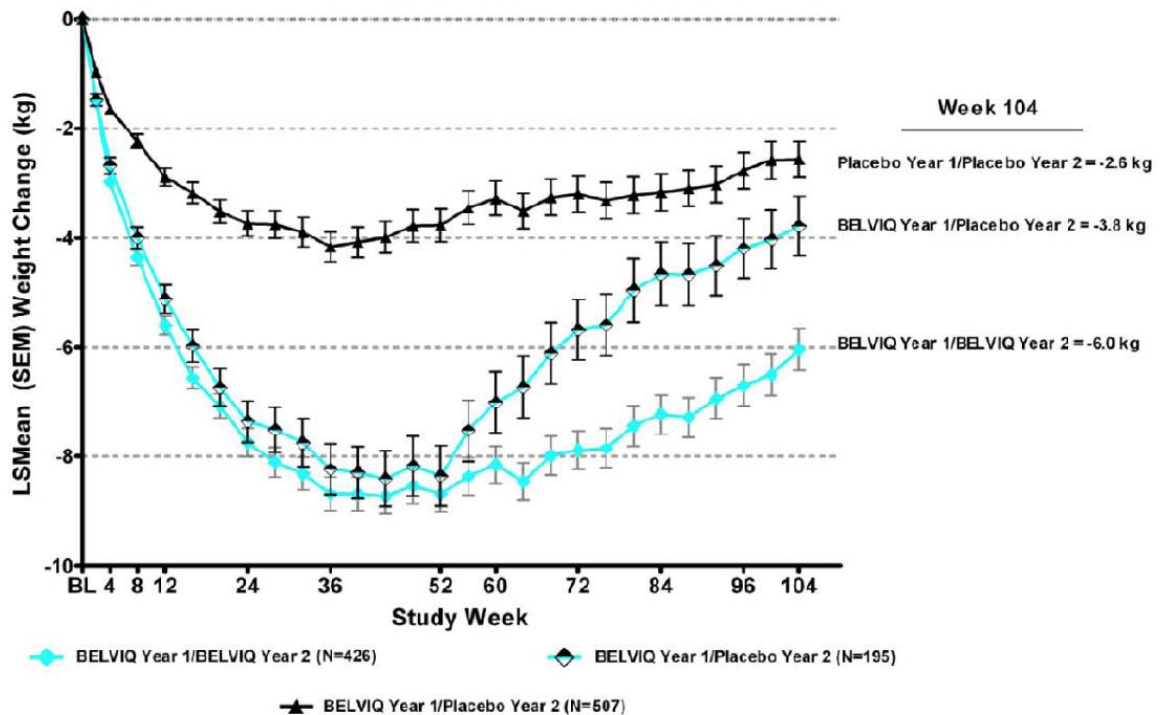
圖一、完成試驗族群的體重變化 (試驗 1 和 2)



非糖尿病患者的兩年體重控制

於試驗 1 評估使用 BELVIQ 兩年之安全性及有效性。第一年隨機分派的 3182 位患者中，有 1553 位(48.8%)繼續參與第二年的隨機分派。參與第二年試驗的三組患者 (第一年 BELVIQ/第二年 BELVIQ、第一年 BELVIQ/第二年安慰劑、第一年安慰劑/第二年安慰劑)在第二年體重都增加，但仍然比第一年的初始體重低。

圖二、試驗 1 完成試驗族群的體重變化



Year 1 Randomized: BELVIQ N=1595, Placebo N=1587

Year 2 Randomized: BELVIQ Year 1/BELVIQ Year 2, N=573; BELVIQ Year 1/Placebo Year 2, N=283; Placebo Year 1/Placebo Year 2, N=697

## BELVIQ 對於心血管代謝及人體測量參數的效果

BELVIQ 改變脂肪、空腹血糖值、空腹胰島素、腰圍、心跳和血壓的效果如表七所示。試驗 2 部分群體，154 位患者，DEXA 分析顯示，使用 BELVIQ，脂肪質量減少 9.9%，初始值為 45 公斤；安慰劑組則減少 4.6%，初始值為 44.5 公斤。扣除安慰劑作用，BELVIQ 減少脂肪質量的效果為 5.3%。在瘦肉組織質量部分，BELVIQ 組和安慰劑組，則分別減少 1.9% 和 3%，初始值分別為 48 和 51 公斤。

表七、試驗 1 和試驗 2 第一年心血管代謝參數以及腰圍的平均變化

	BELVIQ N=3096		安慰劑 N=3039		BELVIQ 減去 安慰劑 (最小平方均值)
	基礎值	與基礎值相比之 變化百分比值 (最小平方均值 <sup>1</sup> )	基礎值	與基礎值相比之 變化百分比值 (最小平方均值)	
總膽固醇 (mg/dL)	194.4	-0.9	194.8	0.4	-1.2*
低密度脂蛋白膽固醇 (mg/dL)	114.3	1.6	114.1	2.9	-1.3*
高密度脂蛋白膽固醇 (mg/dL)	53.2	1.8	53.5	0.6	1.2*
三酸甘油酯(mg/dL)	135.4	-5.3	137.0	-0.5	-4.8*
	基礎值	與基礎值相比 之變化值 (最小平方均值)	基礎值	與基礎值相比 之變化值 (最小平方均值)	BELVIQ 減去 安慰劑 (最小平方均值)
收縮壓 (mmHg)	121.4	-1.8	121.5	-1.0	-0.7*
舒張壓 (mmHg)	77.4	-1.6	77.7	-1.0	-0.6*
心跳 (bpm)	69.5	-1.2	69.5	-0.4	-0.8
糖化血色素 (%)	92.1	-0.2	92.4	0.6	-0.8
空腹血糖 <sup>2</sup> (mg/dL)	15.9	-3.3	15.8	-1.3	-2.1*
腰圍 (cm)	109.3	-6.6	109.6	-4.0	-2.5

<sup>1</sup> 最小平方均值校正基礎值、給藥方式、試驗及依試驗交互作用之給藥方式

<sup>2</sup> 只有測量試驗 1 (n=1538)

\*在關鍵的次要評估指標，以預先設定的把關方法控制型一誤差，結果顯示與安慰劑相比具有顯著的統計意義。

## 糖尿病患者的一年體重控制

糖尿病患者使用 BELVIQ 體重減輕，統計上顯著優於安慰劑治療組別 (表八)。

表八、試驗 3 一年的體重減少量 (第二型糖尿病患者)

	BELVIQ 10 mg BID N=251	安慰劑 N=248
<b>體重減少(公斤)</b>		
基礎平均值(SD)	103.5 (17.2)	102.3 (18.0)
與基礎值相比之變化值(校正後的均值 <sup>1</sup> )(SE)	-4.7 (0.4)	-1.6 (0.4)
與安慰劑相比之差值(校正後的均值 <sup>1</sup> ) (95% CI)	-3.1** (-4.0, -2.2)	
與基礎值相比變化值之百分比(校正後的均值 <sup>1</sup> )(SE)	-4.5 (0.4)	-1.5 (0.4)
與安慰劑相比之差值(校正後的均值 <sup>1</sup> ) (95% CI)	-3.1** (-3.9, -2.2)	
<b>體重減少超過或等於5%之患者</b>	37.5	16.1
與安慰劑相比之差值 (95% CI)	21.3** (13.8, 28.9)	
<b>體重減少超過或等於10%之患者</b>	16.3	4.4
與安慰劑相比之差值 (95% CI)	11.9** (6.7, 17.1)	

SD=標準偏差；SE=標準誤差；CI=信賴區間

意圖治療群體使用最後觀察值擲動插補法；所有接受試驗治療之病人，且有測量治療後之體重值。在52週試驗結束前退出試驗者，使用Belviq的病人有34%，使用安慰劑的病人有38%。

<sup>1</sup> 最小平方均值校正之基礎值，糖化血色素及使用抗高血糖藥物前之基礎值。

\*\*p<0.001 與安慰劑比較。型一誤差已經在三個試驗指標中被管控。



## BELVIQ 對於第二型糖尿病患者在心血管代謝及人體測量參數之效果

試驗3，一開始使用metformin和/或sulfonylurea，且血糖控制不佳者(糖化血色素介於7-10%)。使用BELVIQ，糖化血色素和空腹血糖值的變化如表九所示。

表九、心血管代謝參數及第二型糖尿病患者腰圍之平均變化值

	BELVIQ N=256		安慰劑 N=252		BELVIQ 減去安慰劑(最小平方均值)
	基礎值	與基礎值相比之變化值 (最小平方均值 <sup>1</sup> )	基礎值	與基礎值相比之變化值 (最小平方均值)	
糖化血色素(%)	8.1	-0.9	8.0	-0.4	-0.5*
空腹血糖(mg/dL)	163.3	-27.4	160.0	-11.9	-15.5*
收縮壓(mmHg)	126.6	-0.8	126.5	-0.9	0.1
舒張壓(mmHg)	77.9	-1.1	78.7	-0.7	-0.4
心跳(bpm)	72.3	-2.0	72.7	-0.4	-1.6
	基礎值	與基礎值相比之變化百分比 (最小平方均值)	基礎值	與基礎值相比之變化百分比 (最小平方均值)	BELVIQ 減去安慰劑(最小平方均值)
總膽固醇(mg/dL)	173.5	-0.7	172.0	-0.1	-0.5
低密度脂蛋白膽固醇(mg/dL)	95.0	4.2	94.6	5.0	-0.8
高密度脂蛋白膽固醇(mg/dL)	45.3	5.2	45.7	1.6	3.6
三酸甘油酯(mg/dL)	172.1	-10.7	163.5	-4.8	-5.9
腰圍(cm)	115.8	-5.5	113.5	-3.3	-2.2

意圖治療群體使用最後觀察值擲動插補法;所有接受試驗治療之病人，且有測量治療後之體重值。

\*在關鍵的次要評估指標，以預先設定的把關方法控制型一誤差，結果顯示與安慰劑相比具有顯著的統計意義。

<sup>1</sup>最小平方校正基礎值，糖化血色素及使用抗高血糖藥物前之基礎值。

### 台灣銜接性試驗

為了研究 BELVIQ 用於台灣患者之有效性和安全性，在台灣亦執行了一個隨機、雙盲、安慰劑控制，為期 24 週的臨床試驗。納入之患者族群為非糖尿病患者，搭配飲食控制、增加運動，一天服用兩次 10 毫克 BELVIQ。試驗的主要療效評估為 24 週後的減重效果，包括：減去大於或等於 5% 初始體重的人數比例、減去大於或等於 10% 初始體重的人數比例、以及平均體重變化。所有患者在第一次投與試驗藥物前，都接受一對一的衛教指導計畫，進行熱量控制與運動諮詢，且在試驗期間持續地，每四個禮拜，接受一次衛教諮詢。

台灣銜接性試驗共納入 171 位肥胖(BMI 30-45 kg/m<sup>2</sup>)患者 或至少患有一項與體重相關共病症之過重(BMI 27-29.9 kg/m<sup>2</sup>) 患者，如高血壓或血脂異常的患者。平均年齡為 35.9 歲(介於 20-65 歲)，60.6% 為女性，平均初始體重為 92.1 公斤，平均初始 BMI 為 33.7 kg/m<sup>2</sup>。台灣受試者於第 24 週前退出試驗之比率為 13.45%，減重結果如表十所示。

於第 24 週，和安慰劑組相比，BELVIQ 組減重效果顯著優於安慰劑組(達統計顯著意義)，根據 ITT/LOCF 群體分析，接受 BELVIQ 治療 24 週的患者，平均可減去 5.8 公斤。

表十、台灣銜接性試驗第 24 週的減重結果

	BELVIQ 10 毫克 BID N=84	安慰劑 N=82	p-value
<b>體重(公斤)</b>			
初始體重平均(SD)	92.6 (13.61)	90.8 (14.07)	0.404
第 24 週體重平均(SD)	86.7 (15.94)	87.1 (13.57)	0.873
與初始比較	-5.8	-3.6	0.044*
<b>體重變化百分比</b>	-6.6	-3.8	0.003*
<b>減去大於或等於 5% 體重的人數比例</b>	52.38	28.05	0.001*
<b>減去大於或等於 10% 體重的人數比例</b>	20.24	13.41	0.215
分析族群為接受試驗藥物且有一次初始後體重量測結果的患者。			
使用意圖治療群體最後觀察值擲動插補法(LOCF)。			
BELVIQ 組有 12.94% 於 24 週試驗終點前退出，安慰劑組有 13.95% 於 24 週試驗終點前退出。			
*與安慰劑組比，p<0.05。SD=標準差			

表十一、台灣銜接性試驗於心血管代謝參數及腰圍的平均變化

	BELVIQ		安慰劑	
	基礎值	與基礎值相比之變化值	基礎值	與基礎值相比之變化值
低密度脂蛋白膽固醇(mg/dL)	123.6	-7.4*	125.0	-0.9
高密度脂蛋白膽固醇(mg/dL)	43.1	1.5	43.9	4.5
三酸甘油酯(mg/dL)	163.4	-35.9	138.6	-19.4
收縮壓 (mmHg)	120.1	-3.8*	120.2	0.5
舒張壓 (mmHg)	81.2	-1.9	80.0	-0.1
心跳 (bpm)	76.7	-2.7	76.4	-1.9
腰圍 (cm)	104.2	-6.2	106.8	-4.8
體脂 (%)	39.7	-2.4*	42.1	-1.2

\*與安慰劑組比，p<0.05。

儲存：請存放於 25°C 以下，避免日晒及濕氣，超過有效期限後請勿使用。

包裝：PTP 鋁箔盒裝。

製造廠：Arena Pharmaceuticals GmbH

廠址：Untere Brühlstrasse 4, CH-4800, Zofingen, Switzerland

貼標廠：久裕企業股份有限公司

廠址：桃園市桃園區大林里興邦路 43 巷 2 之 1 號 4 樓，3 樓 B 區，1 樓 A 區

藥商：創益生技股份有限公司

地址：11503 台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓之 1

電話：02-2655-7339

原廠仿單依據：12/2014 更新版本