



佳能憶 膜衣錠 8 毫克

Gatamine F.C. Tablets 8mg

【藥理特性】

藥效學 (依文獻記載)

藥理治療分類：抗失智藥物，ATC碼：N06D A04。

Galantamine 一種三級生物鹼，是抗膽鹼酯酶的選擇性、競爭性及可逆性抑制劑。此外，galantamine 會加強乙醯膽鹼對 nicotinic 接受體的內源性作用，可能是藉由與該接受體 allosteric 位之間的連結。因此，增加膽鹼系統活性與 Alzheimer 型失智病人認知功能改善有關。

臨床試驗 (依文獻記載)

具對照組之 Alzheimer's 症臨床試驗發現 galantamine 的有效劑量為 16，24 及 32 毫克/天。在這些劑量當中，16 及 24 毫克/天被認為具最佳的利益/危險關係，且為建議劑量。曾用四種專門的結果測量標準來研究 galantamine 的藥效：ADAS-cog（測量認知功能所得的表現）、CIBIC-plus（一位獨立的專科醫師基於與病人及看護的臨床面談所做的全盤性評估）、數次測量日常起居的活動性及神經精神詳細記載（NPI，一種測量行為障礙的尺度）。

臨床研究中，接受 galantamine 治療的病人在 ADAS-cog（如圖）及 CIBIC-plus 的表現持續地在統計上顯著優於接受安慰劑的病人。病人使用 galantamine 治療 6 個月之 ADAS-cog 值與其治療前相較有顯著的進步。與未治療的病人相比，認知功能方面有實質且持續的助益。Galantamine 治療亦能顯著保存日常起居的活動性，如著衣、清潔、準備餐點等。這些係使用失智症的失能評估（DAD）及 Alzheimer's 症共同研究（ADCS）-ADL 詳細情形、由看護來評分的方式據以評估。每日使用 galantamine 16 及 24 毫克在觀察期間可保持 NPI 記錄，使用安慰劑病人之 NPI 記錄則明顯變差，會導致行為異常發生。

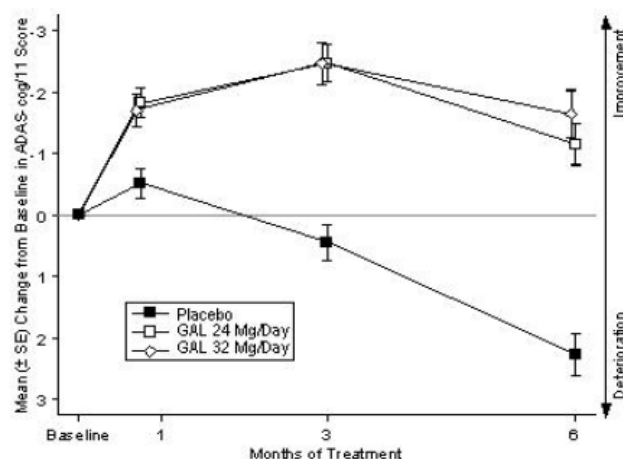


圖1：長期 ADAS-cog/11 值與試驗前之平均差異（±SE）（觀察所得數據）（集合 GAL-USA-1 及 GAL-INT-1 之試驗數據）

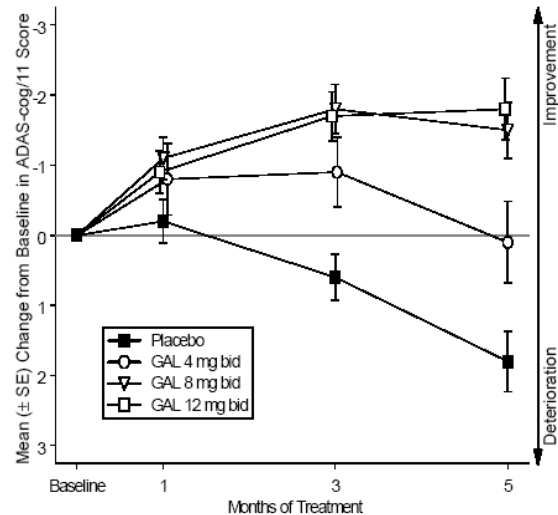


圖2：長期ADAS-cog/ 11值與試驗前之平均差異(±SE)(所有病人)(GAL-USA-10)長期治療（六個月的雙盲治療及後續六個月的開放標記治療）發現病人的認知及功能表現可維持一整年。

曾於一個隨機分組、雙盲、以安慰劑為對照組的臨床試驗研究galantamine持續性藥效膠囊用於Alzheimer's 症的療效。病人服用galantamine 8mg/ day達四週，隨後服用 galantamine 16mg/ day達四週。在第八週，劑量可依據安全性和耐受性增加到24mg/ day，且可在第十二週降低到16mg/ day。這六個月所剩下的時間要繼續使用在第十二週所選擇的劑量。在計劃書所註明的第六個月兩個治療目標（ADAS-cog/11和CIBIC-plus）的主要療效分析，galantamine持續性藥效膠囊僅對ADAS-cog/11與安慰劑相比有具統計意義的改善。此外，galantamine持續性藥效膠囊對日常起居活動的改善（ADCS-ADL）在統計上顯著優於安慰劑，這是一個重要的次要療效測量。

Galantamine持續性藥效膠囊和galantamine錠劑有相同的療效結果，galantamine錠劑為這個研究的控制組藥品。

有腦血管疾病的Alzheimer's症（AD+CVD） (依文獻記載)

在一個雙盲、以安慰劑為對照組的試驗中，研究galantamine用於有Alzheimer's症和顯著腦血管疾病（AD+CVD）之受試者的療效和安全性。有282個受試者，相當於48%的總試驗人數（N=592）符合AD+CVD的條件。雖然該臨床試驗不足以進行次團體分析，接受galantamine的受試者與安慰劑組受試者相比在兩個主要結果上有具統計意義之改善（認知能力：ADAS-cog/ 11， $p < 0.001$ ；整體療效評估：CIBIC-plus， $p < 0.001$ ，且測量日常起居活動DAD， $p = 0.003$ ）。整體而言，galantamine對有AD+CVD的受試者之安全性和耐受性同於之前galantamine用於Alzheimer's症的研究所見。受試者最常報告的不良反應為嘔心（19%使用galantamine的受試者和11%使用安慰劑的受試者）。發生於超過5%的AD+CVD受試者且galantamine組較安慰劑組有較高的報告頻率之其它不良反應為眩暈、嘔吐、腹痛、腹瀉和疲倦。安慰劑組受試者有較高的“腦血管疾病”（如，休克）發生率（安慰劑組，96個受試者有5人（5%）；galantamine組，186個受試者有2人（1%））。整體而言，AD+CVD的安全性和galantamine用於Alzheimer's症受試者之研究觀察所得是一致的。

輕度認知缺失（MCI） (依文獻記載)

兩個為期二年、用於輕度認知缺失病人的對照試驗不符合雙重主要療效結果。雖然死亡率低（0.7%），隨機分組使用galantamine的受試者（13/1026）在剛開始時較安慰劑組（1/1022）有較多的死亡紀錄，但是這兩個治療組的嚴重不良反應發生率（19%）是相同的。內含雙盲期間完成前就停藥之兩個治療組病人

(GAL-COG-3002)的大量數據，總共有102個死亡病例，56個為galantamine組且46個為安慰劑組（相對危險 [95% CI] =1.24 [0.84, 1.83]; p=0.274）。24個月的欲治療分析紀錄到隨機分組到安慰劑組有20人死亡，相較於隨機分組到galantamine組有34人死亡（相對危險[95% CI] =1.70 [1.00, 2.90]; p=0.051）。在計劃書所註明之停用雙盲研究藥物的30天內死亡的受試者中，14人為galantamine組且3人為安慰劑組（相對危險[95% CI] = 4.08[1.57, 10.57]; p=0.004）。

與galantamine組受試者相比，更多使用安慰劑的受試者在死亡前停藥，或許可說明剛開始所測到之死亡率的差異性。安慰劑組和藥物治療組皆有約一半的死亡是肇因於血管原因。未有證據顯示給與galantamine一段時間的受試者有死亡危險性的增加。此模式與該數據的所有分析是一致的。MCI研究結果與Alzheimer's症研究所觀察者矛盾。在Alzheimer's症的集結研究中（n=4614），安慰劑組的死亡率在數字上高於galantamine組。未有證據顯示死亡率的增加肇因是為galantamine用於Alzheimer's症，包括Alzheimer's痴呆併有腦血管疾病。

【藥物動力學】依文獻記載

Galantamine是種低清除率（血漿清除率約為300ml/ min）、中型分佈體積（平均穩定態分佈體積為175L）的藥物。

Galantamine的排除為雙相模式，最終半衰期為7~8小時。

口服galantamine單次劑量8毫克，會快速吸收，在1.2小時後達到最高血漿濃度 $43 \pm 13 \text{ ng/ml}$ ，平均 AUC_{∞} 為 $427 \pm 102 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 。Galantamine的絕對口服生體可用率為88.5%。口服galantamine併用食物會降低其吸收速率（ C_{max} 降低約25%），但對其吸收量沒有影響（AUC）。

持續每天服用二次galantamine 12mg，平均最低及最高血漿濃度會在30及90ng/ ml之間波動。每天服用galantamine二次，每次4~16mg，galantamine係為線性藥物動力學。

單次口服 $4 \text{ mg}^3\text{H}$ -galantamine 7天後，在尿液中發現90~97%的放射活性，糞便中則為2.2~6.3%。靜脈注射及口服後，18~22%的劑量在24小時內以galantamine原型自尿液排出，其腎廓清率約為65ml/ min，總血漿清除率為20~25%。

主要的代謝途徑為N-氧化、N-去甲基作用、O-去甲基作用、糖苷酸化及epimerization。O-去甲基作用對大量的CYP2D6代謝病人尤其重要。尿液及糞便中的總放射活性排泄濃度對少量及大量代謝病人未有差異。離體試驗證明cytochrome P450 2D6及3A4為galantamine代謝主要的cytochrome P450 isoenzymes。藥物之緩慢及快速代謝病人血漿中的原型galantamine及糖苷酸化化合物含有大部份的檢體放射活性。快速代謝病人血漿中的O-去甲基galantamine糖苷酸化化合物也很重要。

單次給藥後，緩慢及快速代謝病人的血漿無法找到未連結型的galantamine活性代謝物（norgalantamine、O-desmethylgalantamine及O-desmethyl-norgalantamine）。重覆給藥病人的血漿可偵測到norgalantamine，但其量不超過10%的galantamine投與量。

由臨床試驗病人所得之數據顯示Alzheimer's症患者的galantamine血漿濃度較健康年輕人高30~40%。

輕度肝功能不全病人（Child-Pugh 值為5~6）的galantamine藥物動力學與健康個體相同。中度肝功能不全病人（Child-Pugh 值為7~9）的galantamine AUC及半衰期約增加30%（見用法用量欄）。

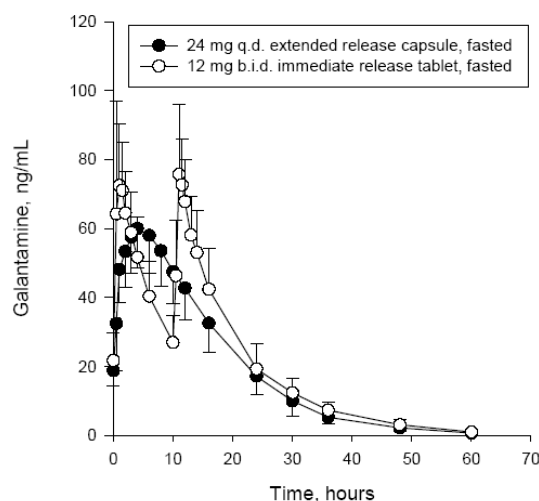
曾於腎功能程度不等的年輕個體研究galantamine的排除。Galantamine的排除會隨肌酐清除率的下降而減少。與年齡及體重相符的健康個體（ $\text{Cl}_{\text{CR}} \geq 121 \text{ ml/min}$ ）相較，中度腎功能不全病人（ $\text{Cl}_{\text{CR}} = 52\text{-}104 \text{ ml/min}$ ）或重度腎功能不全病人（ $\text{Cl}_{\text{CR}} = 9\text{-}51 \text{ ml/min}$ ）的galantamine血漿濃度會增加38%或67%。人口藥物動力學

分析顯示肾功能不全的Alzheimer患者若其 Cl_{CR} 不低於 $9\text{ml}/\text{min}$ 便毋需調整劑量（見用法用量欄），即使Alzheimer病人的galantamine清除率較低。

與血漿蛋白之結合：galantamine與血漿蛋白的結合低： $17.7\pm 0.8\%$ 。於全血中，galantamine主要分佈到血球細胞（52.7%）及漿液（39.0%），galantamine與血漿蛋白質的結合比例僅有8.4%。Galantamine的血球到血漿濃度比值為1.17。

在一個穩定態生體可用率研究中，使用galantamine持續性藥效膠囊達 $24\text{mg}/\text{day}$ 的劑量，發現其與每日服藥二次的galantamine速放錠 12mg 在 AUC_{24h} 及 C_{min} 方面具生體相等性。每日服藥一次的galantamine持續性藥效膠囊 24mg 會在4.4小時後達到 C_{max} 值，與每日服藥二次的galantamine速放錠 12mg 所得之 C_{max} 相比約低24%。食物不影響galantamine持續性藥效膠囊 24mg 的穩定態生體可用率。在一個以健康老年人及年輕人為受試者之galantamine持續性藥效膠囊劑量-比例關係的研究中，所有劑量（ 8mg ， 16mg 及 24mg ）在服藥後六天內皆達到這兩個年齡層病人的穩定態血中濃度。這兩個年齡層病人在 8mg 至 24mg 的研究劑量區間之穩定態藥物動力學皆與劑量成比例。

圖3：平均galantamine血中濃度與時間關係的比較性線性圖。



臨床試驗前安全性資料

所有與處方者相關之臨床試驗前安全性資料皆已涵蓋於適當的項目內容。

【成份】

Each F. C. tablet contains:

Galantamine Hydrobromide.....10.253 mg

(Eq. to Galantamine8.000 mg)

【賦形劑】

Lactose、Croscovidone、Avicel、Aerosil Silicone Dioxide、Magnesium Stearate、H.P.M.C.、P.E.G.6000、Titanium Dioxide、Red Iron Oxide

【適應症】

治療Alzheimer症輕度至中度嚴重癡呆。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

Galantamine膜衣錠須每天給藥兩次，最好是與早餐及晚餐併服。建議起始劑量

為每天兩次，每次4毫克，持續四星期。須確認在治療期間病人有攝入充分的液體。

維持劑量

一起始維持劑量為每天16毫克（每天服用兩次，每次8毫克）且病人至少要持續四星期將劑量維持在每天16毫克。

一須在進行適當評估，包括評估臨床效益及耐受度之後，方可考慮將劑量增至每天24毫克的最高建議維持劑量（每天服用兩次，每次12毫克）。

一突然停用galantamine錠不會有反彈作用（如準備動手術時）。

兒童

不建議兒童使用galantamine錠。未有兒童使用本品的相關數據資料。

肝功能或腎功能不全

中度至重度肝功能或腎功能不全病人的galantamine血漿濃度可能會增加。根據藥物動力學模型，中度肝功能不全患者，須從每天一次、每次4毫克的劑量開始給藥，最好是在早上服用，至少持續一星期。自此以後，病人須每日服用兩次、每次4毫克，至少持續四星期。這些病人的每日總劑量不得超過16毫克。重度肝功能不全病人不建議使用galantamine。

腎肌酐清除率大於9ml/min的病人不需調整劑量。因未有相關資料，故嚴重腎功能不全病人（腎肌酐清除率小於9ml/min）不建議使用galantamine。

併用其它藥物

接受強效CYP2D6或CYP3A4抑制劑的病人須考慮降低galantamine之劑量（見交互作用欄）。

【禁忌症】

已知對galantamine hydrobromide或本品任一賦形劑過敏的病人不要使用galantamine。

因未有galantamine用於重度肝功能不全病人(CHILD指數大於9)及重度腎功能不全病人(腎肌酐清除率小於9 ml/min)相關資料，故這些病人禁忌使用galantamine。

【特殊警語及使用上注意事項】

有輕度至中度Alzheimer's型嚴重痴呆的病人可以使用galantamine，包括有腦血管疾病的Alzheimer's痴呆。Galantamine用於有其它痴呆類型或其它記憶缺失類型之病人的益處尚未確定。

Alzheimer's症患者的體重會減輕。接受膽鹼酯酶抑制劑治療，包括galantamine，與這些病人的體重減輕具相關性。治療期間須監測病人的體重。

如同其它的擬膽鹼類藥物，下列疾病使用galantamine要小心：

心臟血管疾病：由於其藥理作用，擬膽鹼類藥物可能對心跳速度有迷走神經興奮作用（如心跳過慢）。此作用對“竇房結疾病徵候”或其它上心室心臟傳導異常的病人或併用會顯著降低心跳速率藥物（如digoxin及beta拮抗劑）的病人特別重大。臨床試驗中，使用galantamine曾與昏厥有關，與嚴重心跳過慢則罕具相關性。

胃腸疾病：胃潰瘍高危險因子病人，如有潰瘍病史或易罹患此類疾病的病人，包括正同時服用非類固醇抗發炎藥物的病人，須監護是否出現相關症狀。然而，galantamine臨床試驗未發現其與安慰劑相比較會增加胃潰瘍疾病或胃腸出血的發生率。胃腸障礙或正處於胃腸手術術後恢復期的病人不建議使用galantamine。

- 神經疾病：**雖然一般認為擬膽鹼類藥物有可能會引起抽搐發作。然而，抽搐活性也可能因Alzheimer's症而增強。
- 肺部疾病：**由於其擬膽鹼類藥理作用，重度氣喘病史或阻塞性肺部疾病的病人使用擬膽鹼類藥物要小心。
- 生殖泌尿疾病：**尿液排出困難病人或正處於膀胱手術術後恢復期的病人不建議使用galantamine。

輕度認知缺失病人（MCI）的安全性

輕度認知缺失的病人不適用galantamine，個案出現超過對其年齡和教育預期之記憶缺失，但不符合Alzheimer's症的條件。兩個兩年的對照試驗用於有輕度認知缺失的病人並不符合雙重原始療效結果。雖然兩個治療組的死亡率低，隨機分配到galantamine組的受試者剛開始較安慰劑組有較多的死亡。但是這兩個治療組之間的嚴重不良反應發生率是相同的。其死亡肇因於非無法預期於老年人的各種原因。內含雙盲期間完成前就停藥之病人的大量數據，未有證據顯示使用galantamine一段時間後的受試者會增加死亡的危險性。與galantamine組受試者相比，更多使用安慰劑的受試者在死亡前停藥，或許可說明剛開始所測到之死亡率的差異性。MCI 研究結果與Alzheimer's症研究所觀察者矛盾。在Alzheimer's症的集結研究中（n=4614），安慰劑組的死亡率在數字上高於galantamine組。

【交互作用】

藥效學交互作用

由於其作用機轉，galantamine不能與其它擬膽鹼類藥物併用。Galantamine會拮抗抗膽鹼類藥物的作用。如同其它擬膽鹼類藥物，galantamine有可能會顯著降低心跳速率的藥物（如digoxin及beta拮抗劑）產生藥效學上的交互作用。Galantamine因屬於擬膽鹼藥物，故極有可能在麻醉期間加強succinylcholine類肌肉鬆弛作用。

藥物動力學交互作用

Galantamine的排除涉及多種代謝途徑及腎臟排泄。依據離體試驗，CYP2D6及CYP3A4為galantamine代謝的主要酵素。抑制胃酸分泌不會影響galantamine的吸收。

會影響galantamine代謝的其他藥物

CYP2D6或CYP3A4強效抑制劑藥物會增加galantamine的AUC值。多次投與藥物動力學研究顯示galantamine與ketoconazole及paroxetine併用期間，galantamine的AUC會分別增加30%及40%。與erythromycin併用，另一種CYP3A4抑制劑，galantamine的AUC值僅增加約10%。Alzheimer's症患者的藥物動力學研究顯示galantamine與CYP2D6抑制劑（如amitriptyline、fluoxetine、fluvoxamine、paroxetine及quinidine）併用，galantamine的清除率會降低約25~33%。

因此，病人剛開始使用CYP2D6或CYP3A4強效抑制劑治療初期，膽鹼類副作用的發生機率可能會增加，主要是噁心及嘔吐。此種狀況下，可依據病人耐受度考慮降低galantamine之維持劑量（見用法用量欄）。

同時，一種N-methyl-D-aspartate（NMDA）受器拮抗劑，每天服用一次，每次10mg，服用兩天後，再持續使用12天，對達穩定態的galantamine 16 mg/ day之藥物動力學沒有影響。

Galantamine對其他藥物代謝的影響

Galantamine於治療劑量下（每天二次、每次12mg）不會影響digoxin及warfarin的動力學。Galantamine對warfarin延長的凝血時間沒有作用。離體試驗顯示galantamine對大部份的人體cytochrome P450之抑制作用極低。

【懷孕與哺乳】

懷孕

生殖研究分別使用galantamine劑量高至16mg/ kg（或人類治療劑量的25倍）及40mg/ kg（或人類治療劑量的63倍）於懷孕的老鼠和兔子，未發現有任何致畸胎危險性。使用16mg/ kg的劑量於老鼠未發現微小骨骼異常的發生率有顯著的增加。未研究懷孕婦女使用galantamine的情形。懷孕期間僅有在預期利益超過對胎兒的潛在傷害情況下才可使用galantamine。

哺乳

未知galantamine是否會排泄到人體乳汁且未對哺乳婦女作過研究。因此，使用galantamine的婦女不應哺乳。

【對駕駛及操作機械能力的影響】

Alzheimer's症可能會逐漸影響駕駛能力或操作機械的能力。此外，如同其他擬膽鹼類藥物，galantamine可能會引起昏睡及嗜眠，這些都有可能影響駕駛或操作機械的能力，特別是在開始治療的第一個星期。

【副作用】

上市前臨床試驗經驗

臨床試驗最常見的副作用（發生率大於等於5%且是安慰劑組發生頻率的兩倍）為噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、消化不良、厭食、疲倦、暈眩、頭痛、嗜眠及體重降低。女性較易觀察到噁心、嘔吐及厭食。臨床實驗觀察到的其它常見副作用（發生率大於等於5%且發生頻率大於等於安慰劑組）為迷亂、失眠、關節炎及泌尿道感染。

在一個隨機分組、雙盲、以安慰劑為對照組的臨床試驗中，每日給藥一次的galantamine緩釋膠囊所發生的副作用在機率及本質上與錠劑所見者相同。這些副作用大部份發生於劑量決定期間。噁心及嘔吐，這兩種最常見的副作用，大部份病人的持續時間少於一星期且大都僅有一次。發生這些情形給予止吐劑並確保充份的液體攝入可能會有幫助。

震顫為一種不常見的治療相關性副作用。亦曾觀察到昏厥及罕見的重度心跳過慢。

額外的臨床試驗及上市後使用經驗

病人在臨床實驗及上市後接受galantamine治療的其他副作用包括：

全身性：虛弱、脫水（包括導致腎功能不全及腎衰竭之罕見、嚴重病例）、發熱、抑鬱。

心血管：AV阻斷、心房心律不整和悸動、低血壓、心肌缺血或梗塞。

中樞神經系統：行為異常包括情緒激動/具攻擊性及幻覺、抑鬱（罕併有自殺）、腿痙攣、局部感覺異常、抽搐、耳鳴、暫時性缺血事件或腦血管意外。

腸胃：消化不良、上腸胃道及下腸胃道出血。

肝膽：肝酵素升高、肝炎。

代謝及營養異常：低血鉀。

這些副作用某些或可歸因於galantamine之擬膽鹼特性或某些病例可能為老人原有之常見疾病病程的加強或惡化。

【過量】

症狀

Galantamine過量的徵象及症狀被預測應與其他擬膽鹼類藥物過量狀況相似。

這些作用通常與中樞神經系統、副交感神經系統及肌肉神經聯結有關。除了肌肉無力或成束，膽鹼危機的一些或所有徵象可能會發生：重度噁心、嘔吐、胃腸痙攣、流涎、流淚、排尿、排糞、流汗、心跳過慢、低血壓、虛脫及抽搐。肌肉無力增加及氣管過度分泌和支氣管痙攣可能會造成致命的呼吸道危象。在多份上市後報告中，併有torsades de pointes、QT 波延長、心搏過慢、心室心搏過速及短暫失去知覺之現象發生與攝入過量galantamine有關，其中有一例是單日意外攝入八顆四毫克錠（總共32毫克）。兩個額外案例意外攝入32毫克（噁心、嘔吐及口乾；噁心、嘔吐和胸痛）及一個意外攝入40毫克（嘔吐），造成短暫住院以觀察其完全康復。過去兩年有幻覺病史被處方每日服用24毫克的某個病人，錯誤地每日服用二次、每次各24毫克的劑量長達34天，發生幻覺而需要住院。另一個被處方每日服用16毫克內服液劑的病人，意外攝入160毫克（40公撮），發生流汗、嘔吐、心跳過慢及一小時後接近昏厥而需要就醫治療。該病人的症狀在24小時內獲得緩解。

治療

如同其它藥物過量，須使用一般支持性療法。情況嚴重時，可使用抗膽鹼藥物如atropine，此類藥物常被用作擬膽鹼藥物中毒時的解毒劑。建議從靜脈注射0.5~1.0mg開始給藥，其後則依臨床反應來決定劑量。

因過量的救治方式持續在改變，建議聯絡毒物控制中心以決定最新的過量救治方法。

【配伍禁忌】

不適用。

【儲存條件】

請儲存於 25°C 以下。

【包裝】

2~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

瑞士藥廠股份有限公司
SWISS PHARMACEUTICAL CO., LTD.
新市廠：台南市新市區中山路182號