



“晟德”理曼提內服液劑

Rivast Oral Solution“Center”

衛署藥製字 第 052566 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-12-12

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每毫升含Rivastigmine Hydrogen Tartrate.....3.2 mg(equal to Rivastigmine2mg)

1.2 賦形劑

Sodium Benzoate, Methylparaben, Citric Acid Anhydrous, Sodium Citrate, Saccharin Sodium, Yoghurt Flavor, Tartrazine, Water Purified

1.3 劑型

內服液劑

1.4 藥品外觀

黃色澄清溶液

2 適應症

輕度至中度阿滋海默型失智症。與帕金森氏症相關的輕度至中度失智症。

3 用法及用量

3.1 用法用量

一日服用兩次，可在早餐及晚餐後或一起服用。服用時需使用附在包裝內之口服量器自瓶中取出相當於處方量的口服溶液。

起始劑量

1.5mg一天兩次，假如已知病人對膽鹼性的藥物有特別的敏感性，則開始劑量為1mg一天兩次。

劑量調整

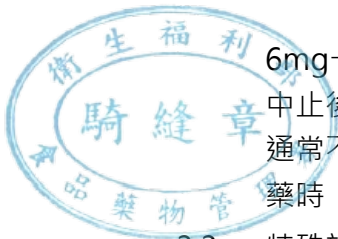
推薦起始劑量為1.5mg一天兩次，服用至少兩週後，若耐受性佳，可增加到3mg一天兩次。再兩週後增加到4.5mg一天兩次，再兩週後增加到6.0mg一天兩次。任何劑量的增加都必須是在病人服用現有劑量至少已兩週且表現良好的耐受性情況下。

如果在治療期間出現副作用(例如噁心、嘔吐、腹痛或食慾不振)或體重降低，則可能可以省略一個或更多的劑量，如果副作用持續，則每天的劑量須降回先前的那個有良好耐受性的劑量。

維持劑量

1.5mg到6mg一天兩次，為達到最大治療利益，必須保持在病人有良好耐受性的最高劑量。

每日最高劑量



6mg一天兩次。

中止後重新服用時的劑量

通常不良反應與發生率較常發生在高劑量時。如果病人中止服藥數天後，若想重新服藥時，應從最低1.5mg重新調整起，每隔兩週逐漸增加到那個有良好耐受性劑量。

3.3 特殊族群用法用量

兒童

本品尚無用於兒童的研究報告，因此不建議兒童使用。

腎臟或肝臟損害的病人

原則上不須調整劑量(見“禁忌”)。

4 禁忌

(依文獻記載)

禁用於已知對rivastigmine、其他carbamate衍生物或配方中的賦形劑有過敏病史之病人(見“1.2賦形劑”)

嚴重肝功能族群的研究尚未建立，故不可使用本品於該一族群之病人。

過去曾出現黏貼部位反應病史，疑似對rivastigmine穿皮貼片具過敏性接觸性皮膚炎(見“5 警語及注意事項—皮膚反應”)。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

Rivastigmine的治療一定要從最低劑量1.5mg一日服用兩次開始，每隔兩週逐漸增加到維持劑量。

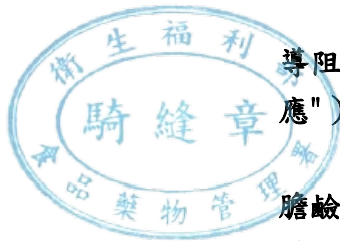
如果中止服藥超過3天後重新服藥時，應重新從最低劑量開始，以避免如嚴重嘔吐之不良反應(見“3.1用法用量”)。

剛開始進行治療及/或增加劑量時，可能會引起胃腸道不適，如噁心、嘔吐及腹瀉。此類副作用可能會隨劑量降低而減少。但有些情況下，則必須停止使用Rivastigmine。病人若因持續嘔吐或腹瀉而出現脫水的徵象或症狀，經過即時的判斷及治療後，可以給予靜脈輸液並降低劑量或立即停藥。脫水與嚴重病症有關(見“8副作用/不良反應”)。

阿滋海默氏病病人在服用Rivastigmine等膽鹼酯酶抑制劑時，體重可能會降低。因此，在Rivastigmine治療期間，需監測病人的體重。

體重低於50公斤的病人可能會出現較多不良反應，也較可能因為不良反應而必須中止服藥。如同其他的擬膽鹼作用劑(cholinomimetics)一樣，應注意病人是否本身已有房竇節疾病症候群(sinus syndrome)或是心臟傳導障礙

(conduction defects)【如竇房的傳導阻礙(sinoatrial block)，房室的傳



導阻礙 (atrio-ventricular block)】，此時應小心（見“8副作用/不良反應”）。

膽鹼素的刺激會增加胃酸的分泌，也可能會惡化尿道阻塞 (urinary obstruction) 或癲癇發作 (seizures)，建議這類病人必須小心。

如同其他的擬膽鹼作用劑一樣，對於有氣喘 (asthma)、肺阻塞性 (obstructive pulmonary) 病史的病人使用 Rivastigmine 必須小心。

如同其他的擬膽鹼作用劑一樣，Rivastigmine 可能會誘發或惡化錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms)。帕金森氏症之失智症病人以 Rivastigmine 口服溶液治療時，曾出現帕金森氏病之症狀 (特別是顫抖) 惡化情形 (見“8副作用/不良反應”)。

治療時間：經長期連續使用 (例如 24 個星期以上) 後，本藥之療效是否仍然得以保持，尚難有定論。加上顫抖及其他巴金森病之症狀亦有可能因使用本藥而惡化，因此處方醫師應特別注意依個別病人之表現，來隨時調整本藥之使用狀況。

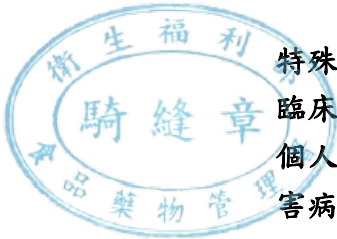
QT 延長及多型性心室心搏過速 (torsade de pointes)

病人接受特定的膽鹼酯酶抑制劑藥品 (包括 rivastigmine)，心電圖可能出現 QT 延長。Rivastigmine 可能導致心搏過緩，這是構成發生 torsade de pointes 的一項風險因子，主要發生於有風險因子的病人。對於 torsade de pointes 風險較高的病人，應謹慎使用，例如非代償性心臟衰竭，近期曾發生心肌梗塞，緩脈心律不整，低血鉀或低血鎂，有 QT 延長的個人病史或家族病史，或是併用已知會引發 QT 延長及/或 torsade de pointes 的藥品。可能也需要臨床監測 (ECG) (見「7交互作用」)。

皮膚反應

針對出現黏貼部位反應，疑似對 rivastigmine 穿皮貼片具過敏性接觸性皮膚炎的病人，若仍須接受 rivastigmine 治療，只有在取得陰性過敏檢查結果並進行密切觀察的情況下，才可將治療改為口服 rivastigmine。某些會因為接觸到 rivastigmine 貼片而對 rivastigmine 出現敏感性的病人可能無法使用任何劑型的 rivastigmine。

若黏貼部位反應擴散至貼片以外的範圍、出現更嚴重的局部反應 (例如紅斑、水腫、丘疹、水泡更嚴重)，且若移除貼片後 48 小時內症狀未明顯改善，則應懷疑是否出現過敏性接觸性皮膚炎。這些案例應中斷治療 (見“4 禁忌”一段)。曾有病人無論透過何種投藥途徑 (口服、經皮) 使用 rivastigmine，均出現過敏性皮膚炎 (擴散性) 的上市後通報個案。這些案例應中斷治療 (見“4 禁忌”一段)。應給予病人與照護者適當的指示。



特殊族群

臨床上有明顯腎臟或肝臟功能損害者，可能會出現較多不良反應。因此必須依照個人耐受性嚴密地逐步調整劑量(見“3用法及用量”)。目前沒有嚴重肝功能損害病人的研究資料。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

阿滋海默氏病及帕金森氏症之失智症，可能會逐漸損害病人行車駕駛與機械操作之能力。

Rivastigmine於起始治療或劑量增加時，可能導致病人感到頭暈及嗜睡。因此，rivastigmine治療失智症病人時，若是需要持續開車或操作複雜機械時，其能力須定期由治療醫師作評估。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

風險摘要

Rivastigmine在懷孕婦女身上之安全性尚未建立。於懷孕大鼠及兔子進行的口服生殖試驗，顯示無致畸胎性。

在懷孕動物中，rivastigmine及/或其代謝物會通過胎盤；尚未明瞭是否會發生於人類。

動物生殖性試驗並不能完全用來預測人類的反應，因此懷孕期間只有在潛在的效益大於對胎兒的危害情況下方可使用。

動物試驗資料

胚胎-胎兒毒性研究中，懷孕大鼠及兔子於器官形成期口服達 2.3 mg base/kg/day 的劑量，分別為最大人體建議劑量12mg/day的2倍及4倍(以體表面積換算)，未發現 rivastigmine 造成胚胎-胎兒發育毒性。

6.2 哺乳

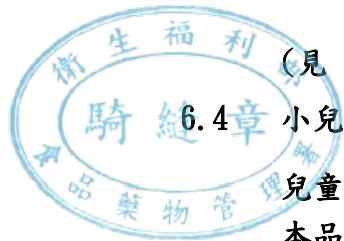
Rivastigmine會不會被分泌至人類的乳汁中，並不清楚。於大鼠口服投予 rivastigmine後，rivastigmine與其代謝物會分泌至乳汁當中，在乳汁中的 rivastigmine及其代謝物的濃度約為母體血漿濃度的二倍。因此病人服用 rivastigmine時不可以哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前並無有關rivastigmine對育齡婦女影響的資料。

不孕

目前並無有關rivastigmine對人類生育力影響的資料。在雄性與雌性的大鼠中，親代或其子代皆未觀察到rivastigmine 對於生育力或生殖表現造成的不良反應



(見“10.3臨床前安全性資料”)。

兒童及青少年(18歲以下)

本品尚無用於兒童及青少年病人的研究報告，因此不建議兒童及青少年使用。

7 交互作用

(依文獻記載)

Rivastigmine 主要的代謝是經由膽鹼酯酶的水解，極少量的代謝是發生在細胞色素 P-450 異酵素，因此，與其他被相同酵素代謝的藥物，沒有藥物動力學上的交互作用。

[因預期的交互作用而不建議併用的藥物]

Metoclopramide

考慮到其加成錐體外效果之可能性，不建議將metoclopramide與rivastigmine併用。

作用於膽鹼系統之藥物

從藥效動力學觀點，Rivastigmine不宜與其他擬膽鹼作用劑共同使用，可能出現加成效果。

Rivastigmine也可能會影響抗膽鹼作用劑(例如oxybutynin、tolterodine)的活性。

Succinylcholine型肌肉鬆弛劑

由於Rivastigmine是乙醯膽鹼酯酶之拮抗劑，在麻醉時可能會加強succinylcholine-type muscle relaxants的肌肉鬆弛效果。

[需考慮的預期交互作用]

已知會延長 QT 間期的藥品

Rivastigmine 併用其他已知會延長 QT 間期的藥品時，應謹慎使用(包括但不限於quinidine、amiodarone、pimozide、halofantrine、cisapride、citalopram、mizolastin、moxifloxacin、erythromycin)。可能也需要臨床監測(ECG)(見「5警語及注意事項」)。

[需考慮之已觀察到的交互作用]

β -阻斷劑

將rivastigmine與多種 β -阻斷劑(包含atenolol)合併使用，觀察到因加成作用而導致心跳徐緩(可能會造成昏厥)之現象。具心臟選擇性之 β -阻斷劑預期會造成最大風險，但使用其他 β -阻斷劑之病人也有通報此類現象。

尼古丁

一項族群藥動學分析顯示，使用rivastigmine口服膠囊劑量為每天達12 mg之阿滋海默氏病失智症病人(75位吸菸者與549位未吸菸者)，使用尼古丁時將增加23%的口服rivastigmine清除率。

與其他常用之併用藥物的交互作用

在健康的志願者的研究上，口服Rivastigmine與 Digoxin, Warfarin, Diazepam 或 Fluoxetine 均沒有藥物動力學上的交互作用，服用Rivastigmine後，對於服用 Warfarin所引起的凝血時間延長並沒有影響。合併使用 Digoxin 和 Rivastigmine對心臟傳導也沒有影響。

Rivastigmine若與其他一般常處方的藥物併服如：制酸劑，抗嘔吐劑，抗糖尿病藥，中樞作用性抗高血壓藥，鈣離子通道阻斷劑，促心肌收縮藥，抗心絞痛藥、非類固醇類抗炎藥，動情激素，止痛藥，苯二氮平衍生物及抗組織胺藥，對Rivastigmine之藥物動力學並不會改變，同時也沒有增加臨床上的危險性。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

最常見不良反應報告是胃腸道不良反應包括噁心(38%)，嘔吐(23%)，尤其容易發生在劑量調整期間。研究中發現女性比較容易出現胃腸道不良反應以及體重降低。

表一及表二依國際醫學用語詞典(MedDRA)系統器官分類(system organ class)，列出臨床試驗的藥物不良反應。每個系統器官分類的藥物不良反應，依發生的頻率排序，最常發生的列在第一個。每一頻率組別中，藥物不良反應依嚴重程度遞減排序。此外，每項藥物不良反應對應的頻率類別是依照下述常規定義(CIOMS III)：極常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)；不常見 ($\geq 1/1000$ ， $< 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10000$ ， $< 1/1000$)；極罕見 ($< 1/10000$)。

表一 阿滋海默氏病之失智症病人接受Rivastigmine膠囊或Rivastigmine口服溶液治療後曾出現的藥物不良反應

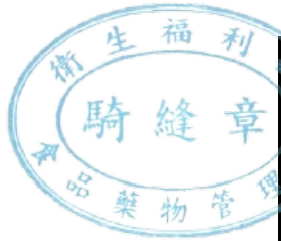
| | |
|--|------------------------|
| 感染與寄生蟲感染 尿道的感染 | 極罕見 |
| 精神上疾患 躁動、混亂、噩夢、焦慮 失眠、沮喪 幻覺 | 常見 不常見 極罕見 |
| 神經系統疾患 頭暈 頭痛、嗜睡、顫抖 昏倒 (癲癇)發作 | 極常見 常見 不常見 罕見 |
| 心臟疾患 心絞痛、心肌梗塞 心律不整(例如：心跳徐緩、房室傳導阻滯、心房顫動及心跳過快) | 罕見 極罕見 |
| 血管疾患 高血壓 | 極罕見 |



| | |
|--|------------------------|
| 胃腸道系統疾患 噁心、嘔吐、腹瀉、食慾不振 腹痛及消化不良 胃潰瘍及十二指腸潰瘍 胃腸出血、胰臟炎、食道破裂伴隨 嚴重嘔吐 | 極常見 常見 罕見 極罕見 |
| 肝膽疾患 肝功能檢測異常 | 不常見 |
| 皮膚及皮下組織異常 多汗 皮疹、搔癢症 | 常見 罕見 |
| 一般疾病與使用部位情況 疲勞無力、心神不寧 跌倒 | 常見 不常見 |
| 檢查 體重減輕 | 常見 |

表二 帕金森氏症相關失智症病人在臨床試驗中接受Rivastigmine膠囊治療後於24週期間通報的藥物不良反應

| 不良反應 | B2315試驗 | B2311試驗 | |
|---------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| | Rivastigmine膠囊 n (%) | Rivastigmine膠囊 n (%) | 安慰劑 n (%) |
| 試驗病人總數 | 294 (100) | 362 (100) | 179 (100) |
| 代謝及營養疾患 | | | |
| 常見:食慾減少 | 14 (4.8) | 28 (7.7) | 8 (4.5) |
| 常見:脫水 | 2 (0.7) | 8 (2.2) | 2 (1.1) |
| 精神上疾患 | | | |
| 常見:焦慮 | 13 (4.4) | 11 (3.0) | 1 (0.6) |
| 常見:失眠 | 7 (2.4) | 10 (2.8) | 4 (2.2) |
| 常見:坐立不安 | 1 (0.3) | 10 (2.8) | 3 (1.7) |
| 神經系統疾患 | | | |
| 極常見:顫抖 | 67 (22.8) | 37 (10.2) | 7 (3.9) |
| 常見:頭暈 | 24 (8.2) | 20 (5.5) | 2 (1.1) |
| 常見:嗜睡 | 18 (6.1) | 13 (3.6) | 5 (2.8) |
| 常見:頭痛 | 12 (4.1) | 15 (4.1) | 5 (2.8) |



| | | | |
|--|------------|------------|-----------|
| 常見:帕金森氏症 (惡化) | * | 12 (3.3) | 2 (1.1) |
| 常見:動作遲緩 | 9 (3.1) | 9 (2.5) | 3 (1.7) |
| 常見:運動困難 | 10 (3.4) | 5 (1.4) | 1 (0.6) |
| 常見:齒輪狀僵直 | 9 (3.1) | 1 (0.3) | 0 (0.0) |
| 常見:動作減少 | 7 (2.4) | 1 (0.3) | 0 (0.0) |
| 不常見:肌張力不全 | 0 (0.0) | 3 (0.8) | 1 (0.6) |
| 心臟疾患 | | | |
| 常見:心搏徐緩 | 2(0.7) | 5(1.4) | 1(0.6) |
| 不常見:心房顫動 | 1(0.3) | 2(0.6) | 0(0.0) |
| 不常見:房室傳導阻滯 | 1(0.3) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 胃腸道疾患 | | | |
| 極常見:噁心 | 113 (38.4) | 105 (29.0) | 20 (11.2) |
| 極常見:嘔吐 | 38 (12.9) | 60 (16.6) | 3 (1.7) |
| 常見:腹瀉 | 24 (8.2) | 26 (7.2) | 8 (4.5) |
| 常見:腹痛及消化不良 | 12 (4.1) | 15 (4.1) | 1 (0.6) |
| 常見:唾液分泌過多 | 6 (2.0) | 5 (1.4) | 0 (0.0) |
| 皮膚及下皮組織疾患 | | | |
| 常見:多汗 | 6 (2.0) | 8 (2.2) | 1 (0.6) |
| 一般疾病與使用部位情況 | | | |
| 極常見:跌倒 | 29 (9.9) | 21 (5.8) | 11 (6.1) |
| 常見:疲勞 | 16 (5.4) | 14 (3.9) | 5 (2.8) |
| 無力 | 11 (3.7) | 6 (1.7) | 2 (1.1) |
| 常見:步態失調 | 0 (0.0) | 6 (1.7) | 0 (0.0) |
| *試驗2315中利用預先確認的不良反應通報(顫抖、動作遲緩、齒輪狀僵直、跌倒)來評估帕金森氏症惡化情況，各不良反應並列出對應之發生頻率。 | | | |

8.2 臨床試驗經驗

(依文獻記載)

在一項76週、前瞻性、開放性試驗中，曾觀察到帕金森氏症相關失智症病人接受Rivastigmine膠囊治療後，出現以下額外不良反應：高血壓、低血壓(常見)。



帕金森氏症之失智症病人之臨床試驗資訊

針對接受特定24週Rivastigmine臨床試驗的帕金森氏症相關失智症病人，表三列舉了出現事先定義副作用(可能反映出帕金森氏症之惡化情況)的病人人數與百分比。

表三 事先定義之副作用(可能反映出帕金森氏症併有失智症狀之病人其帕金森氏症惡化情形) (試驗B2311)

| 事先定義的副作用(可能反映出帕金森氏症併有失智症狀之病人其帕金森氏症惡化情形) | Rivastigmine組 n(%) | 安慰劑組 n(%) |
|---|-----------------------|--------------|
| 試驗病人總數 | 362(100) | 179(100) |
| 發生定義前的副作用病人總數 | 99(27.3) | 28(15.6) |
| 顫抖 | 37(10.2) | 7(3.9) |
| 跌倒 | 21(5.8) | 11(6.1) |
| 帕金森氏症(惡化) | 12(3.3) | 2(1.1) |
| 流口水過多 | 5(1.4) | 0 |
| 運動困難 | 5(1.4) | 1(0.6) |
| 帕金森氏症候群 | 8(2.2) | 1(0.6) |
| 動作減少 | 1(0.3) | 0 |
| 行動失調 | 1(0.3) | 0 |
| 運動遲緩 | 9(2.5) | 3(1.7) |
| 肌緊張不足 | 3(0.8) | 1(0.6) |
| 步態異常 | 5(1.4) | 0 |
| 肌肉僵硬 | 1(0.3) | 0 |
| 平衡失調 | 3(0.8) | 2(1.1) |
| 骨骼肌肉僵直 | 3(0.8) | 0 |
| 寒顫 | 1(0.3) | 0 |
| 運動障礙 | 1(0.3) | 0 |

8.3 上市後經驗

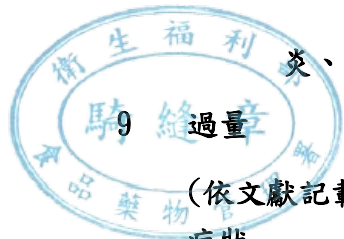
(依文獻記載)

上市後自發性通報之藥品不良反應 (頻率不明)

下列之藥品不良反應，為Rivastigmine上市後自發性通報確認之不良反應。

由於這些不良反應屬自願性通報，無法確定族群大小，所以不能確實預估其發生頻率。

頻率不明：脫水、攻擊、坐立不安、阿滋海默氏病之失智症病人錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms)、竇房結症候群 (Sick sinus syndrome)、肝



炎、過敏性皮膚炎（擴散性）。

（依文獻記載）

症狀

一般意外服用過量的案例並不會伴隨臨床上的徵候或症狀，且大部分的病人會繼續服用 Rivastigmine。

會發生的症狀包括噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、頭暈、顫抖、頭痛、嗜睡、心跳徐緩、意識模糊狀態、多汗、高血壓、幻覺及全身乏力。膽鹼酯酶抑制劑過量會造成膽鹼危象，症狀包括嚴重噁心、嘔吐、唾液分泌過多、多汗、心跳徐緩、低血壓、呼吸抑制及抽搐；肌肉無力也可能發生，若呼吸肌受影響則可能導致死亡。由於膽鹼酯酶抑制劑有迷走神經興奮作用（vagotonic effect）會影響心跳，因此心跳徐緩及/或是昏厥有可能會發生。

Rivastigmine 過量極少通報致命結果，且致命案例與rivastigmine之關係也不明確。過量之症狀與結果會因病人不同而有差異，而結果的嚴重程度也無法預測與過量劑量的關聯性。

過量的治療

Rivastigmine在血漿中的半衰期大約1小時，乙醯膽鹼酯酶抑制劑作用期大約是9小時。過量病人即使沒有症狀，在24小時內仍不可以再給予Rivastigmine。服用過量時會產生嚴重噁心、嘔吐，此時應該考慮使用止吐劑。對於其他副作用，如果有必要時可視其症狀加以治療。在極大的過量時，可以使用Atropine治療，初劑量推薦為靜脈注射 0.03mg/kg Atropine Sulphate，接著視其臨床反應再給予維持劑量。不建議使用 Scopolamine作解毒劑。

10 藥理特性

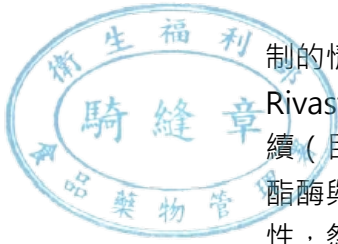
（依文獻記載）

10.1 作用機轉

Rivastigmine的確實作用機轉仍未明，推測其藉由促進膽鹼的功能而產生療效，並藉由可逆性地抑制膽鹼酯酶的水解作用而增加乙醯膽鹼的濃度。若此假設的機轉是正確的，則rivastigmine的作用將因病程發展而正常功能膽鹼神經元減少的情況下，效果降低。尚無證據顯示rivastigmine可改變潛在的失智症病程。依據藥理試驗結果，相較於周邊作用，rivastigmine對大腦特定區域具有較強及較持久的乙醯膽鹼酯酶抑制作用。

10.2 藥效藥理特性

Rivastigmine 可以與其標的酵素藉著共價鍵形成複合物，使酵素暫時不活化，於健康年輕人口服 3mg 後，最初的 1.5 小時在腦脊髓液（CSF）中可以測得約 40% 的乙醯膽鹼酯酶活性降低，在達到最大的抑制效果後約9小時，其酵素活性會恢復至基礎值。而在健康年輕人，丁醯膽鹼酯酶在CSF中的活性被短暫抑制，約3.6小時之後恢復為基礎值。在阿滋海默氏病病人使用一天兩次每次劑量至6mg的rivastigmine（試驗的最高劑量），其降低CSF中的乙醯膽鹼酯酶活性和劑量有關（dose-dependent），在阿滋海默氏病病人使用一天兩次每次6mg的rivastigmine後，其CSF中丁醯膽鹼酯酶被抑



制的情形與乙醯膽鹼酯酶相似，相較於基礎值，有超過60%的活性被抑制。

Rivastigmine對CSF中乙醯膽鹼酯酶與丁醯膽鹼酯酶的抑制效果在治療12個月後仍持續(目前研究最長的時間)。在阿滋海默氏病病人臨床試驗已經證實，CSF中乙醯膽鹼酯酶與丁醯膽鹼酯酶的活性被抑制的程度與臨床認知功能的改善有統計意義的相關性，然而只有CSF中丁醯膽鹼酯酶的活性受抑制的狀況還可以與速度、注意力、及記憶力相關的次項目的測試結果呈現相關性。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

致癌性

在對小鼠給予口服及局部使用與對大鼠給予口服使用最高容許劑量之Rivastigmine的試驗中，並未發現有致癌性的證據。其Rivastigmine及其主要代謝物的暴露量，與人類使用最高劑量的Rivastigmine膠囊及穿皮貼片時所受的暴露量相當。

致突變性

Rivastigmine於基因突變測試及主要DNA損傷分析法的體外試驗中均無致突變性。於體外染色體傷害分析法中，在非常高濃度下會發生染色體異常的細胞數量只有些微增加，然而，由於在體內微核試驗評估染色體傷害測試中沒有基因斷裂的相關證據，因此該體外試驗結果可能是偽陽性反應。

此外於生物體外測試中，主要代謝物NAP226-90並無誘發結構性染色體異常，顯示該化合物並無基因毒性之可能。

生育力損傷

以rivastigmine 1.1 mg/kg/day的劑量口服給予大鼠的試驗中，並無發現rivastigmine對生育力或生殖表現造成影響。

10.3.2 動物毒理及/或藥理

急性毒性

小鼠的口服LD50值估計為 5.6 毫克base/kg (公鼠) 與13.8毫克 base/kg (母鼠)。大鼠的口服LD50值估計為8.1毫克base/kg (公) 與13.8毫克 base/kg (母)。

重複劑量毒性

在大鼠，小鼠，狗，迷你豬和猴子(最大劑量分別為3.8, 6.3, 2.5, 6.0和6.3 mg base/kg/day)的研究中顯示rivastigmine對中樞與周邊神經有膽鹼性刺激作用。各物種間對rivastigmine的生命忍受度均不同，其中狗最敏感。雖然腸胃道作用對狗而言很明顯，但並未發現對任何重要器官產生毒性或臨床病理的變化。

局部耐受性

於兔子研究中，發現rivastigmine可能會造成輕微眼睛/黏膜刺激。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

吸收

Rivastigmine 迅速而且完全吸收，血漿的尖峰濃度約在將近 1 個小時後到達。由於 rivastigmine 會與其標的酵素產生交互作用，劑量增加時，其生體可用率會較原來預期增加的

值高1.5倍。服用3mg後，絕對生體可用率約36%。Rivastigmine口服溶液與食物一起服用會增加吸收的時間，Tmax延長約74分鐘，減少43%的Cmax，增加9%的AUC。

分佈

Rivastigmine會微弱地與血漿蛋白結合(約40%)。在介於1至400 ng/mL的濃度中，Rivastigmine會以全血濃度對血漿濃度0.9的比值平均分佈於血液及血漿中。Rivastigmine可迅速通過血腦屏障，於1至4小時內可達到尖峰濃度，其在腦脊髓液的血中藥物濃度對時間之曲線下面積(AUC)是在血漿中的40%。靜脈注射Rivastigmine後，其分佈體積範圍為1.8-2.7 L/kg。

代謝

Rivastigmine 快速且廣泛地被代謝（在血漿中半衰期約1小時），主要是與乙醯膽鹼酯酶結合而水解成 decarbamylated 的代謝物，在體外這種代謝物具很弱的乙醯膽鹼酯酶抑制作用（<10%）。依據生物體外試驗結果，預期不會因下列細胞色素同功酶CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C8、CYP2C19或CYP2B6進行代謝之藥物而產生藥動學交互作用。基於動物試驗的證據：Rivastigmine 代謝與主要的細胞色素 p-450 異酵素的相關性很小。由觀察結果顯示rivastigmine在體內並不會與細胞色素 p-450相關的藥物有相互作用（看“7交互作用”）。

排泄

原型的 Rivastigmine 在尿中未被發現，腎臟是代謝物主要排除路徑。根據給予14C-Rivastigmine，在24小時內腎排除是迅速且幾乎完全（>90%），只有小於1%的劑量經由糞便排除。在阿滋海默氏病病人體內並無 Rivastigmine 或是其decarbamylated 代謝物的蓄積現象。

特殊族群

老年人

在一項評估年齡影響1mg及2.5mg口服Rivastigmine藥物動力學的研究顯示，在服用1mg的Rivastigmine後，年老病人(n=24, 61-71歲)的血漿濃度比年輕病人(n=24, 19-40歲)來得高。劑量越高，此差異會越明顯；口服2.5mg的Rivastigmine後，健康老年人的血漿濃度比健康年輕受試者高出了30%。年齡對decarbamylated酚類代謝物的血漿濃度則影響不大。然而，多項探討50至92歲阿滋海默氏病病人的研究，並未顯示Rivastigmine的生體可用率會隨年齡而改變。

腎臟損害病人

報告顯示，投予3mg口服單一劑量的Rivastigmine後，嚴重腎功能損害病人(n=10, 腎絲球過濾速率[GFR] < 10 mL/minute)與對照組受試者(n=10, GFR ≥ 60 mL/min)之血漿濃度並無顯著差異。

Rivastigmine在病人及健康受試者的清除率分別為4.8 L/min 及 6.9 L/min。然而，中度腎功能損害病人(n=8, GFR=10-50 mL/min)的Rivastigmine尖峰血漿濃度增加了將近2.5倍，且 decarbamylated 酚類代謝物的整體血漿濃度(AUC)增加了大約50%。Rivastigmine的清除率為1.7L/min。造成嚴重及中度腎功能損害病人間這項不一致的原因目前尚不清楚（見“3用法及用量”及

“5警語及注意事項”章節）。

肝臟損害病人

口服給藥後，輕度至中度肝功能損害病人的Rivastigmine尖峰血漿濃度(Cmax)比健康受試者高出約60%，且其AUC也比健康受試者高出兩倍多。在使用3mg單一劑量或一天兩次共6mg的多劑量後，輕度(n=7, Child-Pugh分數5-6分)與中度(n=3, Child-Pugh分數7-9分)肝功能損害病人(n=10, 經切片證實)之Rivastigmine平均口服清除率，比健康受試者(n=10)低了大約60-

65%。這些藥物動力學之變化並不影響藥物不良反應的發生率或嚴重性（見“3用法及用量”及“5警語及注意事項”章節）。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

阿滋海默症的失智症臨床研究：

從許多阿滋海默氏病研究中顯示：與安慰劑組比較，Rivastigmine有較優異效果。主要收錄病人為簡易心智測驗(Mini-Mental State Examination；MMSE)分數10~24分者。其中有兩個研究是長達26週，多個中心，比較低劑量1~4mg/天、高劑量6~12mg/天與安慰劑的療效，最後又全部整合加入Phase III的研究後的分析。研究結果證實Rivastigmine可以明顯改善認知功能、整體的功能、日常的生活能力，及疾病導致的臨床症狀。高劑量及低劑量兩組均可改善認知，整體功能及疾病的嚴重度；此外，高劑量更有助於日常的生活執行能力(Activity of Daily Living；ADL)的改善。

以下是這些研究中所使用的測驗工具：

ADAS-Cog阿滋海默氏病認知評分表：對病人做能力表現評分，以評斷阿滋海默症病人認知力，如注意力、學習、記憶與語言。

CIBIC-Plus醫師會談評估變化：由醫師分別與病人及照護者會談，估量大範圍的認知及行為症狀上的變化。

PDS漸進退化量測表：由照護者對病人日常生活能力作一個評估，如上廁所、洗滌、吃飯、家務幫忙及購物等能力。

研究結果證明，Rivastigmine藥效開始發揮作用在第12週，而且藥效可以維持至6個月的治療期終了。病人以6~12mg治療可以改善認知力，生活能力及整體功能，而使用安慰劑組則上述功能有惡化。Rivastigmine藥效經過這些測試(如ADAS-Cog在第26週時顯示與安慰劑組有5點差異)，顯示可以延緩病況惡化至少6個月。

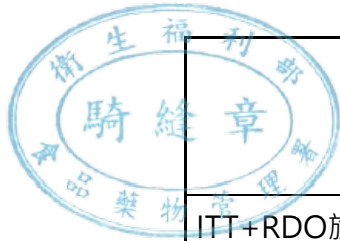
另外用ADAS-Cog及CIBIC-Plus來作一些其他測驗和臨床症狀分析，服用Rivastigmine 6~12mg，26週後病人對於ADAS-Cog的一些其他所有測驗(如觀念應用、自我定位、知識測驗、字彙的記取、語言能力、字彙理解)，及所有CIBIC-Plus測驗項目，(除焦慮以外)，均有明顯的改善。比安慰劑組多出至少15%顯著的改善的項目，包括字彙記取能力、執行力、激動、悲傷、哭泣、錯覺妄想、幻覺、無意義且不當的舉動、威脅及/或暴力攻擊等等。

一項對照研究中，輕度至中度阿滋海默氏病失智症中國病人於一天兩次使用6 mg Rivastigmine膠囊，結果觀察到類似的結果。

帕金森氏症的失智症臨床研究

在一項24週多中心、雙盲、安慰劑對照設計的核心試驗，及其24週的開放性延伸期試驗中，已證實Rivastigmine對帕金森氏症之失智症的療效。收錄病人的簡易心智測驗分數為10~24分。治療6個月的期間，以表四所列的兩種個別評分表來定期評估，亦確立Rivastigmine的療效：ADAS-cog(認知的評估)和ADCS-CGIC整體評估(阿滋海默症共同試驗，醫師對病人整體印象的改變)。

表四 帕金森氏症之失智症



| | ADAS-cog Rivastigmine組 mean±SD | 安慰劑組 mean±SD | ADCS-CGIC Rivastigmine組 mean±SD | 安慰劑組 mean±SD |
|------------|--------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------|
| ITT+RDO族群 | (n=329) | (n=161) | (n=329) | (n=165) |
| 基值 | 23.8±10.2 | 24.3±10.5 | n/a | n/a |
| 第24週 | 2.1±8.2 | -0.7±7.5 | 3.8±1.4 | 4.3±1.5 |
| p值 | <0.001* | | 0.007** | |
| ITT+LOCF族群 | (n=287) | (n=154) | (n=289) | (n=158) |
| 基值 | 24.0±10.3 | 24.5±10.6 | n/a | n/a |
| 第24週 | 2.5±8.4 | -0.8±7.5 | 3.7±1.4 | 4.3±1.5 |
| p值 | <0.001* | | <0.001** | |

* ANCOVA，以治療及國家作為因素，ADAS-cog基值作為共變數。

** 為方便性，僅顯示平均值，以van Elteren法做類別分析。

ITT：參加治療；RDO：退出試驗；LOCF：以退出試驗前之最後觀察數據為準。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

4000毫升以下塑膠瓶裝。

13.2 效期

標示於外盒或瓶身。

13.3 儲存條件

請密封儲存於25°C以下。

13.4 儲存注意事項

13.4.1 本品應置於兒童不及之處。

13.4.2 毋須冰存並避免陽光直射。

製造廠

晟德大藥廠股份有限公司新竹廠 新竹縣湖口鄉實踐路2號

藥商

晟德大藥廠股份有限公司 台北市南港區園區街3之2號7樓