

適脈旺[®] 糖衣錠 5 毫克，10 毫克

Sermion[®] Tablets 5mg，10mg

5mg 衛署藥輸字第 014029 號

10mg 衛署藥輸字第 015290 號

本藥須由醫師處方使用

1. 品名

適脈旺糖衣錠 5 毫克

適脈旺糖衣錠 10 毫克

2. 定性與定量組成

5 毫克 - 每一錠含 nicergoline 5 毫克。

10 毫克 - 每一錠含 nicergoline 10 毫克。

3. 劑型

糖衣錠。

4. 臨床特性

4.1 適應症

末梢血管循環障礙。

4.2 用法用量

每天三次，每次 5-10 毫克。為了促進吸收，應在兩餐之間服用。

本藥劑量、給藥之期間及投與途徑，取決於臨床之病況嚴重程度。在某些特定情況之下，建議一開始即以注射方式給藥，再以口服給藥維持治療劑量。

在治療一段時間後，而非剛開始治療時，可能會觀察到一些主觀或客觀的效果。

4.3 禁忌症

禁用於對此活性物質或麥角鹼，或其他賦形劑過敏者。

最近有心肌梗塞。

急性出血。

姿勢性低血壓。

嚴重的心搏過緩。

4.4 特殊警語及注意事項

單一或重複劑量研究顯示，**nicergoline** 可降低血壓正常病人和高血壓病人的收縮壓，同時大幅降低舒張壓。這些效果是可變的，因為其他的研究並沒有顯示收縮壓或舒張壓的變化。

使用 **nicergoline** 的病人應謹慎使用擬交感神經促效劑（ α 和 β ）（參閱 4.5 節藥物及其他交互作用）。

當病人有高尿酸血症或曾有痛風之病史和/或併用可能會影響尿酸代謝排除之藥物治療時，應小心使用。（參閱 4.8 節不良反應）

纖維化（例如：肺部、心臟、心瓣膜與腹膜後位）與使用某些具有血清素 **5HT 2 β** 受體促效作用的麥角鹼類有關。

報告發現，使用某些麥角鹼或其衍生物，可能產生麥角中毒的症狀（包括噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛與周邊血管收縮）。醫師處方此類藥物前，應瞭解麥角過量的徵象與症狀。

4.5 藥物及其他交互作用

Nicergoline 和下列藥物一起給予時應小心謹慎：

抗高血壓藥物：**Nicergoline** 可能增強其作用。**Nicergoline** 可能增強 β 阻斷劑對心臟的作用。

擬交感神經藥物（ α 和 β ）：**Nicergoline** 可能因其 α -腎上腺素阻斷作用而拮抗擬交感神經藥物的血管收縮作用（參閱 4.4 節特別警告和使用注意事項）。

CYP 2D6 代謝藥物：由於 **nicergoline** 透過 CYP 2D6 代謝，因此不能排除與相同代謝途徑藥物之交互作用。

*抗血小板和抗凝血藥物（如 **acetylsalicylic acid**）*：會增強止血作用，因此可能會延長出血期。

影響尿酸代謝藥物：因為 **nicergoline** 可能會無症狀地提高血清尿酸值。

4.6 生育力、懷孕和哺乳

懷孕

Nicergoline 不會造成懷孕老鼠和兔子的生殖毒性。在懷孕婦女的研究尚未進行。就目前核准的適應症而言，不太可能會使用 nicergoline 於懷孕婦女和哺乳婦女。在懷孕期間，nicergoline 應僅能在對病人的潛在益處大於對胎兒的潛在風險時使用。

哺乳

目前還不知道 nicergoline 是否會分泌在人類母乳中。因此，不建議哺乳期間使用 nicergoline。

生育力

研究顯示 nicergoline 不影響公鼠生育能力。然而，投予 50 毫克/公斤/天 nicergoline 降低了雌鼠生育能力（以毫克 / 平方公尺為基準，為最高建議人體劑量 60 毫克/天的 8 倍）（參閱 5.3 節臨床前安全性資料）。

動物研究的發現（高於治療劑量）在病人的臨床應用尚屬未知。

4.7 對駕車及操作儀器之影響

雖然 Nicergoline 的臨床作用包括警覺性和精神集中度的提高，但其對駕駛和操作機具能力的影響尚未進行具體研究。考量病人的潛在疾病，應謹慎使用。當駕駛車輛或操作機具時，應考量到可能發生偶爾暈眩或嗜睡（參閱 4.8 節不良反應）。

4.8 不良反應

下表列出了各標準系統器官分類（SOC）的藥物不良反應（ADR），依醫療嚴重度順序遞減排列。

在器官系統分類中，不良反應列於發生頻率（發生不良反應的病人數量）之後，並且使用下列名稱分類：極常見(> 1/10)；常見(> 1/100, < 1/10)；少見(> 1/1000, < 1/100)；罕見(> 1/10,000, < 1/1000)；極罕見(< 1/10,000)；未知(由臨床試驗結果無法預估)。

藥物不良反應表

系統器官分類	藥物不良反應
精神疾病	少見：躁動、混淆、失眠
神經系統疾病	少見：嗜睡、暈眩、頭痛 未知：感覺熱
血管疾病	少見：低血壓、潮紅
胃腸疾病	常見：腹部不適 少見：腹瀉、噁心、便秘
皮膚及皮下組織疾病	少見：皮疹 未知：搔癢症

藥物不良反應表

系統器官分類	藥物不良反應
全身性疾病和給藥部位情況	未知：纖維化
實驗室檢查	少見：血中尿酸升高

4.9 過量

在使用高劑量 **nicergoline** 時，可能會出現短暫的血壓降低，通常不需要特別治療，平躺數分鐘即足夠。在大腦和心臟嚴重缺乏血液供應的例外情況下，最好施用擬交感神經藥物並連續監測血壓。

5. 藥理學特性

5.1 藥效藥劑學特性

藥物治療的分類：週邊血管舒張劑，ATC C04AE02。

Nicergoline 是一種麥角素衍生物，以非腸胃道方式給予時具有 α -1 腎上腺素阻斷活性。本藥於口服後會快速大量代謝而產生一系列代謝物，可表現出在多種 CNS 方面所觀察到的活性。

*口服給藥時，**nicergoline** 具有多重神經藥理學作用：不僅可提升腦部葡萄糖吸收和消耗、蛋白質和核酸的生合成，也可作用於多種神經傳遞系統。*

Nicergoline 可提升老化動物的腦部膽鹼功能。在體內試驗中，老化的大鼠接受持續 **nicergoline** 治療可預防與年齡相關的乙醯膽鹼濃度降低（皮質和紋狀體）和釋放減少（於海馬迴處）。持續口服 **nicergoline** 治療後，也觀察到 **CAT**（膽鹼乙醯基轉換酶）活性和毒蕈鹼受體密度的增加。此外，**nicergoline** 也在試管試驗和體內實驗中顯著降低 **AchE**（乙醯膽鹼酯化酶）活性。在這些實驗中，神經化學作用與行為改善符合一致，例如在迷津測驗中，老化的動物接受持續 **nicergoline** 治療可誘發近似於年輕動物的反應。

在動物試驗中，**nicergoline** 也可改善因多種方式（缺氧、電痙攣療法(ECT)、東莨菪鹼）誘發的認知缺損。口服低劑量 **nicergoline** 可能透過調節多巴胺受體而增加老化動物的多巴胺轉換，特別是中腦邊緣區。**Nicergoline** 可改善老化動物之細胞訊息傳遞機轉。單次和持續口服治療均可增加基礎和對致效劑敏感的磷酸肌酶轉換。**Nicergoline** 也可增加鈣依賴性蛋白質激酶 C 同功型酶（**Ca-dependent PKC isoform**）的活性和轉移至細胞

膜區室。這些酵素參與了可溶性 APP（澱粉樣蛋白之前驅蛋白）的分泌機轉，致使增加其釋放與減少異常的 β 類澱粉質蛋白生成，相同於人體神經胚細胞瘤培養中的表現。

由於具有抗氧化作用且透過活化解毒酵素，在體內試驗和試管實驗模型中，nicergoline 均可防止神經細胞因氧化壓力而死亡，以及避免其發生細胞凋亡。Nicergoline 可降低隨老化而減少的神經元一氧化氮合成酶（Nitric Oxide Synthase, nNOS）信使核糖核酸 (mRNA) 表現，進而可能改善認知功能。

臨床經驗：

曾對於年輕和老年志願者以及患有認知疾病的老年病人，使用電腦化 EEG 技術進行人體藥效學試驗。Nicergoline 對於缺氧的老年病人和年輕成人具有使 EEG 正常化的作用，即增加 α 和 β 活性，且減少 δ 和 θ 活性（波形變化）。給予 nicergoline 持續治療（2-6 個月）後，在多種來源的輕度至中度失智（SDAT 和 MID）病人身上觀察到事件關聯電位和誘發反應的正向變化，且這些變化與臨床症狀的改善相關。

依據上述資料，nicergoline 可廣泛調節與失智症病理生理學相關的細胞和分子機轉。在一項雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，超過 1500 位失智症（阿茲海默型、血管型和混合型失智症）病人每天接受 nicergoline 60 mg 或安慰劑。在長期 nicergoline 治療後，觀察到與失智症相關的認知和行為障礙表現出持續改善。此項改變可在治療 2 個月後觀察到，且在一年治療期間維持穩定。

5.2 藥物動力學特性

吸收

Nicergoline 在口服給藥後可快速且幾乎完全地吸收。健康志願者給予低劑量（4-5 mg）放射性 H^3 標記 nicergoline 時，在給藥後 1.5 小時觀察到最高血清放射活性。然而，健康志願者口服治療劑量（30 mg）的 C^{14} 標記 nicergoline 時，在給藥後 3 小時顯示最高血清放射活性。

健康志願者口服 nicergoline（15 mg）後，主要活性代謝物 MDL 和次要活性代謝物 MMDL 的血漿放射活性曲線下面積（AUC）分別為總放射活性的 81% 和 6%。給予單一劑量或多重劑量的 30 mg 錠劑後，MDL 於給藥後約 3-5 小時達到最高血漿濃度。給予單一劑量 30 mg 錠劑後，MMDL 大致於給藥後約 0.5 到 1 小時達到最高血漿濃度。

由於 nicergoline 會進行首渡代謝，口服後的絕對生體可用率約為給藥劑量的 5%。

依據主要代謝物 MDL 的測量資料，健康志願者口服 nicergoline 30-60 mg 後表現出線性藥物動力學反應。

口服單劑 nicergoline 30 mg 錠劑時，未觀察到食物對於 MDL 和 MMDL 的藥物動力學相關作用。

分布

依據血漿放射活性的短分布期，顯示 nicergoline 可快速廣泛地分布至組織。中央腔室的 nicergoline 分布體積（依據將劑量除以靜脈給予標稱劑量 2 mg 後第一次 PK 採樣時間的 nicergoline 血漿濃度約略估計）相當高（224L），可能反映出 nicergoline 會分布至血球和/或組織內。

Nicergoline 會大量結合至人體血漿蛋白，與 α 酸性糖蛋白的親和力高於血漿白蛋白 4 倍。當 nicergoline 的濃度自 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 升高至 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 時，結合百分比相對恆定。在濃度範圍 50 - 200 ng/mL 時，nicergoline 的兩種代謝物 MDL 和 MMDL 分別均表現出 14.7% 和 34.7% 的低蛋白質結合率。

代謝和排除

尿液排除為主要排除途徑。在給藥後 120 小時內，平均放射性標記 nicergoline 總劑量的 82% 會透過腎臟排除，10% 會透過糞便排除。Nicergoline 會大量代謝。其主要代謝途徑為透過水解酯鍵，產生 MMDL，隨後透過去甲基化作用形成 MDL。去甲基化作用是透過同功酶 CYP2D6 的催化作用進行。因此，具有細胞色素 CYP2D6 基因缺陷受試者的 nicergoline 及其代謝物的藥物動力學會受到影響。所形成的活性代謝物（MMDL 和 MDL）會與葡萄糖醛酸進行共軛。口服 15 mg 劑量後，主要代謝物 MDL 佔總劑量的 51% 與尿中放射活性的 76%。MDL 的末端半衰期平均值範圍約為 11-20 小時。

特殊族群

曾對於輕度（Clcr 60-80 mL/min ）、中度（Clcr 30-50 mL/min ）、和重度（Clcr 10-25 mL/min ）腎功能損傷病人評估腎功能損傷對於 nicergoline 藥物動力學的作用。在輕度（n=5）、中度（n=5）、和重度（n=4）腎功能損傷病人中，觀察到口服 nicergoline 30 mg 後 120 小時內 MDL 尿中排除量的顯著差異（分別佔總劑量的 38.1%、42.6%、和 25.7%）；MMDL 的對應值則分別為 1.7、0.6、和 0.2%。重度腎功能損傷病人的尿中 MDL 排除顯著低於其他二組。此外，相較於另一項試驗中接受 30mg 錠劑的腎功能正常受試者，輕度、中度、和重度腎功能損傷病人在 MDL 尿液排除（0-72 小時）方面顯示平均減少 32%、32%、和 59%。

尚未研究肝功能損傷病人的 nicergoline 藥物動力學。

尚未研究兒童的 nicergoline 藥物動力學。

目前尚未充分研究年齡（老年）對於 nicergoline 藥物動力學的影響。

5.3 臨床前安全性資料

尚未進行 nicergoline 之致癌性研究。根據安全性藥理學試驗、重複劑量毒性試驗、基因毒性試驗與胚胎-胎兒、及週產期前後的發育試驗，這些非臨床資料顯示 nicergoline 對人體無特殊危害。在劑量最高給予 50 毫克/公斤體重/天的生殖研究中，nicergoline 對公鼠生育力沒有影響（以毫克/平方公尺為基準，為最高建議人體劑量 60 毫克/天的 8 倍）。給予母鼠 50 毫克/公斤體重/天則會明顯降低懷孕成功率，在孕期第 13 天剖腹，黃體數、著床數與胚胎數明顯較少。然而，此研究中對經 nicergoline 治療之母鼠生出的子代沒有影響。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

Microcrystalline cellulose, Dihydrated dibasic calcium phosphate, Sodium carboxymethyl cellulose, Magnesium stearate, Gum arabic, Sandarac gum, Rosin, Talc, Magnesium carbonate, Titanium dioxide, Carnauba wax, Sucrose, 5 毫克錠劑含有 Sunset yellow FCF.

6.2 儲架期

貯存於 25°C 以下。

6.3 儲存特殊注意事項

產品應保存於原有包材。

6.4 包裝

適脈旺[®] 糖衣錠 5 毫克：12-1000 粒盒裝。

10 毫克： 6-1000 粒盒裝。

版本： **CDS 20170616-4**

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.

廠址：Localita Marino del Tronto 63100, Ascoli Piceno, Italy

藥商：暉致醫藥股份有限公司

地址：臺北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓