

“晟德”理曼提 內服液劑

Rivast Oral Solution “Center”

GMP
衛署藥製字第 052566 號
G-10908

主成份：

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

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痴呆（失智）症。

用法用量： 本藥須由醫師處方使用。

投與方法

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，可增加至 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患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，必須保持在病患有良好的耐受性的最高劑量。

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。如果病患中止服藥數天後，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。

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患

原則上不須調整劑量(見“禁忌”)。

藥效動力學：(依文獻記載)

癡呆的病症如阿滋海默氏病的病理變化，可能波及與自前腦核至大腦皮質區與海馬迴的膽鹼神經元路徑有關。這些路徑已知與注意力、學習記憶及其他認知過程有關。Rivastigmine(是一種 Carbamate 型態的腦選擇性膽鹼酯酶抑制劑，可抑制乙醯膽鹼酯酶與丁醯膽鹼酯酶)，可以藉由減緩乙醯膽鹼(自正常膽鹼神經元所釋放)的分解來增加乙醯膽鹼神經傳導。從動物研究中證實 Rivastigmine 可以選擇性增加大腦皮層及海馬迴中的乙醯膽鹼濃度。

Rivastigmine 除了可以改善因乙醯膽鹼缺乏所導致的阿滋海默氏病及帕金森氏症患者的認知功能。此外，更有一些證據顯示膽鹼酯酶抑制劑可以減少 β -amyloid-precursor protein(APP)，以及 amyloid plaques 澱粉樣蛋白斑(阿滋海默氏病的主要病理特徵)的生成。

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。在阿滋海默氏病患者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)，在阿滋海默氏病患者使用一天兩次每次 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)。在阿滋海默氏病患者臨床試驗已經證實，CSF 中乙醯膽鹼酯酶與丁醯膽鹼酯酶活性被抑制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 中丁醯膽鹼酯酶活性受抑制的狀況還可以與速度、注意力、及記憶力相關次項目的測試結果呈現相關性。

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：對病患做能力表現評分，以評斷阿滋海默症患者認知力，如注意力、學習、記憶與語言。

CIBIC-Plus 醫師會談評估變化：由醫師分別與病患及照護者會談，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：由照護者對病患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。病患以 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 週後病患對於 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、無意義舉動、不當的舉動、威脅及/或暴力攻擊等等。

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，以表一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，醫師對病患整體印象的改變)。

表一

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=161)
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。

藥物動力學：(依文獻記載)

吸收

Rivastigmine 迅速且完全吸收，血漿尖峰濃度約在將近 1 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 膠囊與食物一起服用會增加吸收的時間，Tmax 延長到約 90 分鐘，同時有較低的 Cmax，AUC 增加至 30%。

分佈

Rivastigmine 與血漿中蛋白質有微弱結合而已(約 40%)，它可以通過腦血管障礙，同時其分佈體積約為 1.8~2.7L/kg。

代謝

Rivastigmine 快速且廣泛地被代謝(在血漿中半衰期約 1 小時)，主要是與乙酰膽鹼酯酶結合而水解成 decarbamylated 代謝物，在體外這種代謝物具很弱的乙酰膽鹼酯酶抑制作用(<10%)。基於體外及動物試驗證據：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(見“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。在阿滋海默氏病患者體內並無 Rivastigmine 或是其 decarbamylated 代謝物的蓄積現象。

年老的病患

Rivastigmine 在老人的生體可用率比年輕健康志願者更高，而在年齡 50-92 歲之間的阿滋海默症病人，生體可用率都一樣。

禁忌：(依文獻記載)

病患如果已知對於 Rivastigmine 或處方中其他成分及其他 Carbamate 衍生物有敏感性(hypersensitivity)，則禁止使用 Rivastigmine。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。

注意事項：(依文獻記載)

如同其他的擬膽鹼作用劑(cholinomimetics)一樣，應注意病患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)【如房房的傳導阻礙(sino-atrial block)，房室的傳導阻礙(atrio-ventricular block)】，此時應小心(見“副作用”)。

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)，建議這類病患必須小心。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)病史的病患使用 Rivastigmine 必須小心。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。如果中止服藥數天後重新服藥時，應重新從最低劑量開始，以避免如嚴重嘔吐之不良反應(見“用法用量”)。

劑量調整：與其他的擬膽鹼作用劑(cholinomimetics)併服時，一旦劑量調高時副作用可能會很快出現，因此需要馬上降低劑量或立刻停藥(見“副作用”)。

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。加上顫抖及其他帕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。

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。

在健康的志願者的研究上，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 若與其他一般常見處方的藥物併服如：制酸劑、抗嘔吐劑、抗糖尿病藥、中樞作用性抗高血壓藥、β-阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、inotropic 促心收縮藥、抗心絞痛藥、非類固醇類消炎藥、動情激素、止痛藥、苯二氮平衍生物及抗阻攣胺藥，對 Rivastigmine 的藥物動力學並不會改變，同時也沒有增加臨床上的危險性。

從藥效動力學觀點，Rivastigmine 不宜與其他擬膽鹼作用劑共同使用。Rivastigmine 也可能會影響抗膽鹼作用劑的活性。

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

懷孕及哺乳時使用：(依文獻記載)

懷孕：在動物研究上，Rivastigmine 不會導致畸胎(teratogenic)，然而 Rivastigmine 在懷孕婦女身上的安全性尚未建立，因此對於懷孕婦女只有在治療利益大於對胎兒危險性下才能給藥。

哺乳：Rivastigmine 會不會被分泌至人類的乳汁中，並不清楚，因此病患服用 Rivastigmine 時不可以哺乳。

對行車駕駛與機械操作能力之影響：(依文獻記載)

阿滋海默氏病患者服用 Rivastigmine 治療時，不會損害運動神經功能。但 Rivastigmine 治療失智症患者時，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。

副作用：(依文獻記載)

最常見不良反應報告是胃腸道副作用包括噁心(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副作用以及體重降低。表二所列出的副作用，是 Rivastigmine 治療阿滋海默氏病之失智症患者的數據。

副作用依發生的頻率排序，最常發生的列在第一個。發生頻率定義：極常見 (>=1/10)；常見 (>=1/100, <1/10)；不常見 (>=1/1000, <1/100)；罕見 (>=1/10000, <1/1000)；極罕見 (<1/10000)，包括個別之報告。

表二

感染 尿道的感染	極罕見
精神上疾患 Agitation 躁動 Confusion 混亂 Insomnia 失眠 Depression 沮喪 Hallucination 幻覺	常見 常見 不常見 不常見 極罕見
神經系統疾患 Dizziness 頭暈 Headache 頭痛 Somnolence 嗜睡 Tremor 顫抖 Syncope 昏倒 Seizures (癲癇) 發作	極常見 常見 常見 常見 不常見 罕見
心臟疾患 Cardiac arrhythmia 心律不整(例如：Bradycardia 心跳徐緩， atrio-ventricular block 房室傳導阻滯，atrial fibrillation 心房顫動，及 tachycardia 心跳 過快) Angina pectoris 心絞痛	極罕見 罕見
血管疾患 Hypertension 高血壓	極罕見
胃腸道系統疾患 Nausea 噁心 Vomiting 嘔吐 Diarrhea 腹瀉 Loss of appetite 食慾不振 Abdominal pain & dyspepsia 腹痛,消化不良 Gastric & duodenal ulcer 胃潰瘍及十二指腸潰瘍 Gastrointestinal hemorrhage 胃腸出血 Mild pancreatitis 輕微胰臟炎	極常見 極常見 極常見 極常見 常見 罕見 極罕見 極罕見
皮膚及皮下異常 Sweating increased 出汗增加 Rashes 發疹	常見 罕見
一般的失調 Fatigue & asthenia 疲勞無力 Malaise 心神不寧 Accidental fall 意外跌倒	常見 常見 不常見
檢查 Weight loss 體重減輕	常見

表三為針對帕金森氏症之失智症患者，以 Rivastigmine 治療 24 週的臨床試驗中所發生的副作用報告，Rivastigmine 組的發生頻率較安慰劑對照組高。

表三

帕金森氏症之失智症患者所發生的副作用 Rivastigmine 組(5%)	Rivastigmine 組 n(%)	安慰劑組 n(%)
試驗病患總數	362(100)	179(100)
發生副作用病患總數	303(83.7)	127(70.9)
噁心	105(29.0)	20(11.2)
嘔吐	60(16.6)	3(1.7)
腹瀉	26(7.2)	8(4.5)
食慾不振	22(6.1)	5(2.8)
頭暈	21(5.8)	2(1.1)

表四為同一試驗中事先定義，可能反映出帕金森氏症惡化情形的副作用，其病患發生的人數及百分比。

表四

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(%)
試驗病患總數	362(100)	179(100)
發生定義前的副作用病患總數	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

過量：(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，且大部分的病患會繼續服用 Rivastigmine。會發生的症狀包括噁心、嘔吐、腹瀉、高血壓及幻覺。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。

曾經發生過量的一個例子，是服用了 46mg，經過保守性的治療後，病患在 24 小時後完全恢復。

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。過量病患即使沒有症狀，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。

前臨床安全性資料：(依文獻記載)

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、狗和猴子(最大劑量分別為 3.8,6.3,2.5,6.3mg 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。

致突變性

Rivastigmine 於基因突變測試，主要 DNA 損傷與染色體傷害分析法的體內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。

致癌性

在對大鼠使用高達 1.1mg base/kg/day 與小鼠 1.6 mg base/kg/day 劑量的試驗中並沒有發現致癌性的證據。

生殖毒性

在對懷孕大鼠和兔子以 2.3 毫克 base/kg/day 的劑量口服給予 Rivastigmine 試驗中沒有顯示有致畸胎的可能性。相似地，以 1.1 毫克 base/kg/day 的劑量口服給予大鼠 Rivastigmine 的試驗中，並無發現 Rivastigmine 對生育力、生殖表現、子宮內或出生後成長發育有不良影響。

不相容性：(依文獻記載)

無。

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

保存期限：標示於外盒或瓶身。

包裝：4000 毫升以下塑膠瓶裝

儲存：

(1)本品應置於兒童不及之處。

(2)請密封儲存於 25°C 以下，**毋須冰存並避免陽光直射。**

晟德大藥廠股份有限公司(公司)

CENTER LABORATORIES INC.

地 址： 臺北市南港區園區街 3 之 2 號 7 樓

晟德大藥廠股份有限公司新竹廠(製造廠)

廠 址： 新竹縣湖口鄉實踐路 2 號

公司電話： (02) 2655-8680 圖文傳真： (02) 2655-8380

工廠電話： (03) 598-1829 圖文傳真： (03) 598-1820

CTRA-071 20150806

14R02-D01