

憶思能穿皮貼片 10 Exelon® Patch 10

【適應症】	Exlon Patch 10: 衛署藥輸字第 026029 號
輕度至中度阿滋海默氏病之癡呆（失智）症。	
【用法用量】	
本藥須由醫師處方使用。	
阿滋海默氏病	

表 1貼片大小、藥品含量及釋放速率		
Rivastigmine 釋放速率	Exelon Patch 的 Rivastigmine 含量	Exelon Patch 大小
9.5 mg/24 hours	18 mg	10 cm²

由膠囊或口服溶液轉換成貼片

於穩定之口服 6mg 膠囊一天兩次治療劑量下，可轉換為 Exelon Patch 10cm² 一天一片。治療期間若發生胃腸道不良反應（如：噁心、嘔吐、腹瀉、食慾不振），應暫時停止治療直至這些不良反應的問題獲得解決。若停藥僅在數日內，可使用相同的藥品劑量或劑型重新開始治療，如果停藥超過數日，否則應由口服最低劑量 1.5mg 膠囊一天兩次開始治療。若重新治療後，不良反應仍持續時，應降低至之前有良好耐受性的劑量。

用法
Exelon Patch 僅供經皮吸收使用（貼於皮膚上）。貼片的袋子封口若被破壞，或貼片被裁剪、破損、或有任何改變時，不可使用。
Exelon Patch 每天一次，貼於清潔、乾燥、無毛髮、完整健康的皮膚上，貼片粘貼的地方應選擇不會因穿著而磨擦掉貼片的部位。建議粘貼的部位為上背或下背部，因為病人較不可能移除這些部位的貼片，若無法貼在背部時，可貼於上臂或胸部。貼片不應貼於發紅、受刺激或割傷的皮膚。雖然貼片可連續貼於相同的解剖學部位（例如上背部不同的點），仍建議每次變換不同的部位粘貼，以避免對皮膚產生刺激性。
貼片應確實向上壓平直至邊緣部貼住。貼片於洗澡及酷熱的天氣等情況下仍可繼續使用。但應避免長時間暴露外部熱源（external heat sources）。
每 24 小時應更換新的貼片，每一次只能貼一片（見“適量”）。相同的點於 14 天內不可再貼新的貼片。在貼新的貼片前，應先將前一天的貼片撕下來。應確實告知病患及照護者此使用方法（見“病患資訊”）。
使用過的貼片應放在原來的保護袋中，小心丟棄，避免被寵物或兒童觸碰。

不相容性

為避免影響貼片的粘著性，貼片不可貼在有擦乳膏、乳液或粉的皮膚上。

特殊族群

肝功能損害：肝功能損害患者無須調整劑量，因劑量依個人的耐受性調整。

腎功能損害：腎功能損害病患不需調整劑量。

體重較輕者：體重低於 50 公斤的患者可能發生較多的不良事件，亦較可能因這些不良事件而中止治療。病人劑量的調整超過建議的維持劑量 Exelon Patch 10 時，應特別小心。

【組成、劑型】

劑型

穿皮貼片劑。

每個貼片為薄的基質型（matrix-type）穿皮貼片，具有三層結構。第四層為釋放襯墊，在使用前有粘貼層覆蓋，要貼在皮膚上時移除。背面層的外面為米黃色，印有貼片的劑量，標示字樣如下：

“Exelon® Patch 10”及“BHD1”字樣

劑量
表 1 已列出每片貼片 rivastigmine 的含量及釋出藥量。

- 每片 10 cm² 貼片含有 Rivastigmine 18 mg，體內釋放速率 9.5mg/24 小時。

賦形劑詳見“藥品特性”章節。

【禁忌】

已知對 Rivastigmine、其他 carbamate 衍生物或配方中的賦形劑(見“藥品特性”)過敏（hypersensitivity）者，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“注意事項－皮膚反應”）。

【特別警語及使用注意事項】
本品於臨床試驗中所顯示的平均 effect size 很小，並可能造成噁心、嘔吐、腹瀉、混亂、體重減輕等不良反應。故使用本品務請隨時評估對每一病患之利弊得失，並視情況進行劑量調整或停藥。

用藥錯誤導致過量

Exelon Patch 曾因用藥錯誤（medication error）而導致發生嚴重的不良事件，有些案例需要住院，罕見有致死案例。用藥錯誤主要為貼上新貼片時未撕下舊的貼片，或同時使用多片貼片。應指導病人及照護者 Exelon Patch 的適當用法用量。

胃腸道不良反應

當使用 Exelon Patch（rivastigmine 穿皮貼片）的劑量高於建議劑量時，會有明顯的胃腸道不良反應，包括噁心、嘔吐、腹瀉、厭食/食慾減退及體重減輕。因此，病人應由低劑量開始治療。若中斷治療超過三日，應由每日口服最低劑量 1.5mg 膠囊一天兩次重新開始治療（見“用法用量”），以降低發生嚴重嘔吐的可能性及其潛在的嚴重後果（例如，曾有上市後報告發現病患於停止治療 8 週後，因以不恰當的劑量（4.5mg 口服劑型）重新開始治療，而發生嚴重嘔吐併有食道破裂）。

照護者應被告知當使用 Exelon Patch 的劑量高於建議的劑量時，噁心及嘔吐的發生率很高，且可能發生厭食及體重減輕的現象，照護者應監測病患的狀況，若發生不良反應時，應通知醫師。重要的是要告知照護者，若病人停藥超過三日，在末和醫師討論前，不可自行重新開始使用貼片。

噁心及嘔吐：於一項對照設計的臨床試驗中，比較各組病患噁心的發生率，Exelon Patch 10 治療組為 7%，Exelon capsule 6mg BID 的治療組為 23%，安慰劑組為 5%。在相同的臨床試驗中，病患的嘔吐發生率，Exelon Patch 10 治療組為 6%，Exelon capsule 6mg BID 的治療組為 17%，安慰劑組為 3%。因嘔吐而停止治療的病患比例，Exelon Patch 10 治療組為 0%，Exelon capsule 6mg BID 的治療組為 2%，安慰劑組為 0%。發生嚴重嘔吐的比例，Exelon Patch 10 治療組為 0%，Exelon capsule 6mg BID 的治療組為 1%，安慰劑組為 0%。

體重減輕：於一項對照設計臨床試驗中，與基值體重比較，減輕至少 7%的病患比例，Exelon Patch 10 治療組為 8%，Exelon capsule 6mg BID 的治療組為 11%，安慰劑組為 6%。

腹瀉：於一項對照設計臨床試驗中，病患發生腹瀉的比例，Exelon Patch 10 治療組為 6%，Exelon capsule 6mg BID 的治療組為 5%，安慰劑組為 3%。

厭食/食慾減退：於一項對照設計臨床試驗中，病患發生厭食或食慾減退的比例，Exelon Patch 10 治療組為 3%，Exelon capsule 6mg BID 的治療組為 9%，安慰劑組為 2%。

消化性潰瘍/胃腸道出血：因藥品的藥理作用，可預期乙醯膽鹼酯酶抑制劑會增加膽鹼的作用而導致胃酸分泌增加，因此，應嚴密監測病患是否發生活動性或潛在的胃腸道出血，尤其是在發生潰瘍風險較高的病患，例如曾有潰瘍病史或正在服用非類固醇消炎藥（NSAIDs）的病患。Exelon 的臨床試驗顯示，和安慰劑比較，消化性潰瘍或胃腸道出血的發生率並未明顯增加。

麻醉作用

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

心血管狀態

增加膽鹼作用的藥品具有迷走神經興奮作用（vagotonic effect）會影響心跳（例如：心跳徐緩）。這些潛在的作用對本身已有房室節疾病症候群（sinus syndrome）或是其他上心室傳導障礙（supraventricular cardiac conduction）的病人特別重要。臨床試驗顯示 Exelon 和心血管不良事件、心率或血壓的改變、或 ECG 異常等發生率的增加無關。

泌尿道狀態

雖然在 Exelon 的臨床試驗無相關發現，但膽鹼作用的增加可能引發尿道阻塞（urinary obstruction）。

神經狀態

癲癇發作（seizures）：具有增加膽鹼作用的藥品可引發癲癇發作，但癲癇發作也可能是阿滋海默氏症的症狀。

錐體外症狀：如同其他的擬膽鹼作用劑，rivastigmine 可能引發錐體外症狀或使之惡化。Exelon 膠囊用於治療與帕金森氏症相關的失智症時，曾發生帕金森氏症的症狀（尤其是顫抖）惡化的情形。

肺部狀態

如同其他會增加膽鹼作用的藥品，有氣喘(asthma)或肺阻塞性 (obstructive pulmonary)疾病病史的患者使用 Exelon 時要特別小心。

對行車駕駛與機械操作能力之影響

失智症可能會逐漸造成駕駛或操作機械能力的損害。服用 rivastigmine 亦可能會引起損害這些能力的不良反應。因此，使用 rivastigmine 治療失智症患者時，治療醫師應定期評估患者駕駛及操作機械能力。

特殊族群

體重較低者：體重低於 50 公斤的病患可能發生較多的不良反應，且較可能因不良反應而停藥，這些病患在劑量調整到高於建議的維持劑量 Exelon Patch 10 時應特別小心。

【副作用】

報告顯示使用 Exelon Patch 的劑量高於建議劑量時，會產生明顯的胃腸道副作用包括噁心、嘔吐、厭食及體重減輕（見“特別警語及使用注意事項”）。

於阿滋海默氏症對照設計臨床試驗的發生率

中止治療：在一項 Exelon Patch 對照設計的臨床試驗中（見“臨床研究”），共有 1195 名病人隨機分配至 Exelon Patch 10、Exelon Patch 20、Exelon capsules 6 mg BID 及安慰劑組，各組因副作用而停止治療的比例分別為 9.6%、8.6%、8.1%及 5.0%。

在 Exelon Patch 治療組中，病患最常因噁心及嘔吐的副作用而中止治療。各組因噁心而中止治療的病患比例，Exelon Patch 10 組為 0.7%，Exelon Patch 20 組為 1.7%，Exelon capsules 6 mg BID 組為 1.7%及安慰劑組為 1.3%。各組因嘔吐而中止治療的病患比例，Exelon Patch 10 組為 0%，Exelon Patch 20 組為 1.7%，Exelon capsules 6 mg BID 組為 2.0%及安慰劑組為 0.3%。

最常見的副作用：於 Exelon Patch 對照設計臨床試驗中，最常見的副作用為噁心、嘔吐和腹瀉。最常見副作用的定義為 Exelon Patch 10 治療組病患的不良反應發生率至少 5%，且大於或等於安慰劑組發生率，可預測主要是因 Exelon 的膽鹼作用所引起的不良反應。

發生率≥2%的副作用：下表所列治療時發生的副作用，為一項對照設計臨床試驗中，於任一 Exelon Patch 治療組副作用發生率≥2%的項目，且該項目於 Exelon Patch 組的發生率高於安慰劑組。醫師在處方時必須注意，這些發生頻率並不能用來預測一般實際療程的副作用發生率，因為病患的特性及其他因素和臨床試驗不同。同樣地，所列出的發生頻率也不可直接和其他試驗的發生頻率比較，因為治療、使用方法及執行試驗者不同。但檢測這些副作用的發生率，可提供開方醫師一種依據，作為預測這個試驗族群發生與藥品相關或無關的副作用發生率。

	Exelon Patch 10 (9.5mg/24h) n（%）	Exelon Patch 20 (17.4mg/24h) n（%）	Exelon capsules 6mg BID n（%）	安慰劑組 n（%）
試驗病患總數	291	303	294	302
發生不良反應病患總數	147(51)	200(66)	186(63)	139(46)
噁心	21(7)	64(21)	68(23)	15(5)
嘔吐	18(6)	57(19)	50(17)	10(3)
腹瀉	18(6)	31(10)	16(5)	10(3)
憂鬱	11(4)	12(4)	13(4)	4(1)
頭痛	10(3)	13(4)	18(6)	5(2)
焦慮	9(3)	8(3)	5(2)	4(1)
厭食/食慾不振	9(3)	27(9)	26(9)	6(2)
體重減輕	8(3)	23(8)	16(5)	4(1)
頭暈	7(2)	21(7)	22(7)	7(2)
腹痛	7(2)	11(4)	4(1)	2(1)
泌尿道感染	6(2)	5(2)	4(1)	3(1)
無力	5(2)	9(3)	17(6)	3(1)
疲倦	5(2)	7(2)	2(1)	4(1)
失眠	4(1)	12(4)	6(2)	6(2)
上腹部疼痛	3(1)	8(3)	6(2)	6(2)
眩暈	0(0)	7(2)	4(1)	3(1)

日本臨床試驗中觀察到的不良事件

一項在日本執行的安慰劑對照、雙盲設計（治療 24 週）Exelon Patch 臨床研究，859 名病人進入隨機分配（見臨床研究）。不良事件發生率，安慰劑組為 77.6%，Exelon Patch 5 治療組為 86.2%，Exelon Patch 10 為 86.4%。依所選擇的名詞列出的不良事件，Exelon Patch 組發生頻率高於安慰劑組的不良應有**用藥部位紅斑**，用藥部位**搔癢**，接觸性皮膚炎和用藥部位**腫脹**。大多數不良事件發生在用藥部位，Exelon Patch 5 和 Exelon Patch 10 二組的發生率相當。除了用藥部位的不良事件外，發生頻率較高的不良事件為嘔吐和噁心，這些不良事件在安慰劑組和 Exelon Patch 5 治療組的發生頻率相當，但在 Exelon Patch 10 治療組較高。

表 3 列出臨床試驗中所觀察到較常發生的不良事件，發生率在 Exelon Patch 治療組或安慰劑組的發生率≥3%。

	安慰劑 N=286 n（%）	Exelon Patch 5 N=282 n（%）	Exelon Patch 10 N=287 n（%）
選定名詞			
總數	222(77.6)	243(86.2)	248(86.4)
用藥部位紅斑	55(19.2)	106(37.6)	113(39.4)
用藥部位搔癢	61(21.3)	92(32.6)	100(34.8)
接觸性皮膚炎	40(14.0)	69(24.5)	68(23.7)
鼻咽炎	32(11.2)	22(7.8)	33(11.5)
用藥部位腫脹	7(2.4)	35(12.4)	31(10.8)
嘔吐	11(3.8)	11(3.9)	23(8.0)
噁心	9(3.1)	3(1.1)	20(7.0)
血中肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase) 上升	10(3.5)	6(2.1)	14(4.9)
用藥部位脫屑	4(1.4)	14(5.0)	11(3.8)
體重下降	4(1.4)	7(2.5)	10(3.5)
腹瀉	7(2.4)	11(3.9)	9(3.1)
挫傷	6(2.1)	9(3.2)	8(2.8)
頭痛	10(3.5)	20(7.2)	8(2.8)
背痛	10(3.5)	10(4)	7(2.4)
血尿	10(3.5)	7(2.5)	7(2.4)
便秘	12(4.2)	6(2.1)	6(2.1)
用藥部位疼痛	4(1.4)	12(4.3)	3(1.0)
濕疹	7(2.4)	9(3.2)	20(7.0)

雙盲治療期結束後，637 名病人進入開放標示的延伸治療期，治療時間為 52 週或更久（包括 16 週調整劑量和 36 週以上的維持治療期）。在此延伸試驗中，體重減輕≥7%的病人佔 22.5%。

在我國進行之口服劑型上市後研究顯示國人對於 6 mg BID 之耐受度很低（約 1.6%病患使用到最高劑量 6 mg BID）。

給藥部位不良反應的發生率

參與對照設計臨床試驗的病患，大多數都未發生皮膚刺激性反應，或僅有輕至中度的皮膚反應。有關皮膚反應的報告如下：使用部位的反應、使用部位皮膚炎、使用部位刺激性、及使用部位濕疹。無論給藥劑量多少，嚴重的皮膚反應發生率都非常低。

臨床試驗中所發生的其他副作用

在全球的臨床試驗中，已有 1071 名阿滋海默氏病患者使用 Exelon Patch，其中 869 名病患至少治療 3 個月，706 名病患治療至少 6 個月，及 212 名病患治療 1 年。

在北美、歐洲、拉丁美洲、亞洲及日本所執行之一項對照設計及四項開放設計的臨床試驗中，治療時所發生的不良反應症狀，由臨床試驗主持人以自己所選的名詞來作記錄。

為能整體評估類似型態的不良反應事件發生的病患比例，將不良反應事件依 MedDRA 字典的標準分類來分組，所有的試驗都列入不良反應事件的計算。分類如下列所述。發生頻率為 1071 名病患在臨床試驗中使用 Exelon Patch。曾發生副作用的比例。所有貼片劑量的資料皆合併在一起計算。

至少有 1 名病患發生（約 0.1%）的副作用都包括在內，除非是仿單標示中已列出的副作用，或是報告太籠統而無法得知、或相當輕微的副作用。

副作用依系統器官分類列出，發生頻率的定義如下：**常見**—至少有 1/100 的病患發生；**不常見**—1/100 至 1/1000 的病患發生。這些副作用並不一定和 Exelon Patch 的治療有關，且大部份的發生率是對照試驗中安慰劑組類似。

血液及淋巴系統疾患：

常見：

心臟疾患：

不常見：

狹心症、心衰竭、心跳徐緩、心房纖維顫動、上室性期外收縮、心肌梗塞、心搏過速、心律不整、房室傳導阻斷。

耳及迷路疾患：

不常見：

眼部疾患：

不常見：

胃腸道系統

常見：

不常見：

胃食道逆流、血便、消化性潰瘍、吐血、胰臟炎、唾液分泌過多

一般的失調及使用部位疾患

不常見：

使用部位皮膚炎、使用部位刺激性、周邊水腫、胸痛、使用部位濕疹、發熱

肝膽疾患：

不常見：

感染：

常見：

不常見：

外傷、中毒及處置上的併發症：

常見：

不常見：

腕骨骨折、硬膜下出血

檢查：

不常見：

血中 creatine phosphokinase 上升、lipase 上升、血中 amylase 上升、心電圖 QT 延長

代謝及營養疾患：

常見：

不常見：

骨骼肌肉及結締組織疾患：

不常見：

神經系統疾患：

常見：

不常見：

偏頭痛、類帕金森氏症、癲癇、腦中風、昏厥/喪失意識

精神上疾患

不常見：

腎及尿道疾患：

常見：

不常見：

日間頻尿、血尿、夜尿、腎衰竭

生殖系統及胸部疾患：

不常見：

呼吸困難、支氣管痙攣、慢性阻塞性肺疾病

皮膚及皮下異常

常見：

不常見：

搔癢、發紅、濕疹、皮膚炎、紅疹、皮膚潰瘍

血管疾患：

不常見：

低血壓

上市後自發性通報之藥品不良反應

下列之藥品不良反應，為上市後自發性通報確認後，增列之藥品不良反應。由於這些不良反應屬自願性通報，無法確定族群大小，所以不可能確實預估其發生頻率或確認與使用藥品間的因果關係。

罕見報告：高血壓、使用部位過敏、搔癢、起疹、紅斑、蕁麻疹、起水疱、過敏性皮膚炎。極罕見報告：心搏過速、房室性阻斷、心房纖維性顫動、胰臟炎、跌倒、癲癇發作。帕金森氏症病患使用 Exelon 貼片治療，曾發現帕金森氏症之症狀惡化的情形。

發生頻率不明：脫水、肝炎、攻擊性、激躁不安、病竇症候群、肝功能檢測異常、擴散性皮膚過敏性反應。

使用 Exelon 口服膠囊或口服溶液治療之不良反應通報中新增的藥品不良反應

下列新增之藥品不良反應曾發生於服用 Exelon 口服膠囊/口服溶液治療時。

極罕見：尿道感染，食道靜脈曲張破裂伴隨之嚴重嘔吐。

罕見：心絞痛、心肌梗塞、十二指腸潰瘍。

常見：顫抖、意識混亂。

【交互作用】

Exelon 貼片並未執行特別的交互作用試驗。

Exelon 對其他藥品代謝作用的影響

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，依據體外試驗結果，可預期經由下列異酵素代謝的藥品不會產生藥物動力學上的藥品交互作用：CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C8 或 CYP2C19。

在健康的志願者的研究上，口服 rivastigmine 與 Digoxin, Warfarin, Diazepam 或 Fluoxetine 均沒有觀察到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。

其他藥品對 Exelon 代謝作用的影響

會誘發或抑制 CYP450 代謝作用的藥品不會改變 rivastigmine 的代謝。

以 625 名病患資料所作的族群藥物動力學分析，顯示 rivastigmine 若與其他一般常處方的藥物併服如：制酸劑（n=77），降壓藥（n=72），β-阻斷劑（n=42），鈣離子通道阻斷劑（n=75），抗糖尿病藥（n=21），非類固醇類抗炎藥（n=79），動情激素（n=70），水楊酸類止痛劑（=177），抗心絞痛藥（n=35），及抗組織胺藥（n=15），對 rivastigmine 的動力學並不會改變。

與其他抗膽鹼劑、擬膽鹼作用劑及其他膽鹼酯酶抑制劑共用

能增強動力學觀點，rivastigmine 不應與其他擬膽鹼作用劑共同使用，也可能會影響抗擬膽鹼作用劑的活性。乙醯膽鹼酯酶之拮抗劑與 succinylcholine，其類似的神經肌肉阻斷劑、或膽鹼作用劑如 bethanechol 併用時，可能會產生加成作用。

【使用於特殊族群】

懷孕

懷孕分級 B：尚無在懷孕婦女進行的完整良好對照試驗，因為動物生殖性試驗並不能完全用來預測人類的反應。懷孕期間只有在潛在的效益大於對胎兒的危害的情況下方可使用 Exelon Patch。

未於動物進行皮膚給藥的生殖試驗。於懷孕大鼠進行的口服生殖試驗，投予劑量達 2.3 mg-base/kg/day，及在懷孕兔子給予劑量達 2.3 mg-base/kg/day，顯示無致畸胎性。於大鼠試驗發現胎兒的體重稍微下降，一般在此劑

Exelon Patch 的曝藥量於個體間的差異為 43-49%，較口服製劑低（73-103%）。於阿茲海默氏病病患觀察 rivastigmine 及其代謝物 NAP226-90 於穩定狀態下的藥品曝藥量及體重的關係，與體重 65 公斤的病患比較，體重 35 公斤病患在穩定狀態下的 rivastigmine 濃度約為 2 倍，體重 100 公斤的病患約為一半。由於體重會影響曝藥量，建議體重較輕的患者在調整劑量時要特別小心（見“用法用量”）。經皮膚給藥 24 小時，約有 50%的藥量自貼片釋出。貼片貼於上背部、胸部或上臂時，rivastigmine（及其代謝物 NAP226-90）的曝藥量（AUC_∞）最大，如果上述三個部位都無法給藥時，亦可貼於其他兩個部位：腹部或大腿，但處方醫師應注意，若是貼在這兩個部位時，rivastigmine 的血漿曝藥量會降低 20-30%。重複給藥並未發現 rivastigmine 及其代謝物 NAP226-90 於阿茲海默氏病病人的血漿產生蓄積作用。

分佈
於治療範圍內 Rivastigmine 與血漿中蛋白質結合度低（約 40%），它可以通過腦血管障礙，於 1.4-2.6 小時，腦脊髓液（CSF）濃度達到最高，同時其分佈體積約為 1.8•2.7 L/kg。

代謝
Rivastigmine 會快速且廣泛地經由膽鹼酯酶水解代謝成 decarbamylated 代謝物 NAP226-90，在體外這種代謝物具很弱的乙醯膽鹼酯酶抑制作用（<10%）。基於體外及動物試驗的證據：Rivastigmine 代謝與主要的細胞色素 P-450 酵素的相關性很小。代謝物對原藥 AUC_∞ 的比率，貼片約為 0.7，口服約為 3.5，顯示經皮給藥的代謝較低。以貼片給藥，產生的 NAP226-90 較少，可能是因藥品的血漿曝藥量會降低 20-30%。根據體外試驗，在人類皮膚並未檢測到特別的代謝途徑。

排泄
腎臟是代謝物主要排除路徑。原型的 Rivastigmine 在尿中未被發現，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。撕下貼片後，血漿的排除半衰期約 3 小時。腎清除率約 2.1-2.8 L/hr。

【臨床前毒性資料】
致痛性、致突變性及生殖毒性

於大鼠及小鼠進行的致癌性試驗，分別以口服授予 1.1 mg-base/kg/day 及 1.6 mg-base/kg/day 的劑量，均未發現 rivastigmine 有致癌性。

於小鼠皮膚給藥進行的致癌性試驗中，授予 0.75 mg-base/kg/day 的劑量，未發現 rivastigmine 有致癌性。試驗中使用劑量的平均血漿曝藥量（AUC_∞）相當於阿茲海默氏病病患臨床劑量（Exelon Patch 10 貼片）的 0.3-0.4 倍。

兩項體外試驗顯示 rivastigmine 在代謝活化時會造成染色體結構異常，但在非活化的情況下則無此現象。在 V79 中國倉鼠肺細胞發生染色體結構性的斷裂，及在人類周邊血液淋巴球發現染色體結構性及數目（多倍體）異常。在下列三項體外試驗中未發現 rivastigmine 有基因毒性：安氏細菌逆突變試驗（ the Ames test）；於大鼠肝細胞進行 the unscheduled DNA synthesis (UDS) test（誘發非常態 DNA 合成試驗）；及 V79 中國倉鼠的 HGPRT 基因突變試驗。Rivastigmine 於小鼠體內微核試驗中顯示不會成染色體異常。未針對皮膚授予 rivastigmine 的動物生育或生殖試驗，以 1.1 mg 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、生殖表現的不良影響。

【臨床試驗資料】
Exelon Patch 可用於治療阿茲海默氏病失智症，是依據下列臨床試驗的結果：一項以阿茲海默氏病病患進行的對照設計臨床試驗（如下段敘述）加上三項以口服膠囊用於治療阿茲海默氏症病患的對照設計臨床試驗（參閱 Exelon 膠囊及口服溶液的仿單內容）。

Exelon Patch 的國際性 24 週臨床試驗

這是一項以阿茲海默氏病病患進行的隨機雙盲臨床試驗，阿茲海默氏病是依 NINCDS-ADRDA 及 DSM-IV 診斷，且簡易心智測驗 (Mini-Mental Status Examination；MMSE) 分數≥10 及 ≤20。參加試驗的病患年齡範圍從 50 歲至 90 歲，平均年齡為 74 歲，女性約佔 67%，男性為 33%，種族包括 75%白人，1%黑人，9%東方人及 15%其他人種。

評估方法

試驗以雙重指標的方式來評估 Exelon Patch 的療效。以阿茲海默氏病認知評分表（ADAS-Cog）來評量 Exelon Patch 對認知功能的改善程度，這方法在阿茲海默氏病病人的縱向世代追蹤研究中已被廣泛驗證。ADAS-Cog 對認知功能的評估包括記憶、方向感、注意力、推論、語言及運用能力等方面，分數由 0 至 70 分，分數越高，表示認知功能的破壞程度越大。正常老年人的分數可能低到 0 或 1，但非失智症的成人分數稍高也很常見。

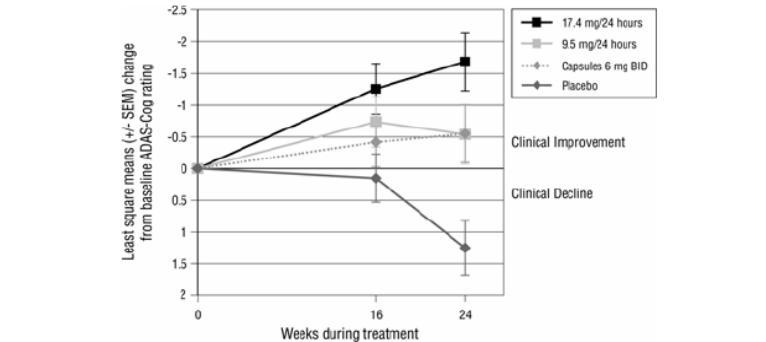
Exelon Patch 所產生的整體臨床效果，以 ADCS-CGIC（阿茲海默症合作研究-臨床總體改變量表）來評估。ADCS-CGIC 是 CIBIC-Plus 更標準化的表格，以 7 分來作分類性的評比，分數由 1 分開始計算，1 分表示明顯改善，4 分表示沒有改變，7 分表示明顯惡化。

試驗結果

在這項臨床試驗中，1195 名病患隨機分配至四組：Exelon Patch 10 組、Exelon Patch 20 組、Exelon 膠囊（劑量 6mg BID）組或安慰劑組。此 24 週的試驗，前 16 週為劑量調整期，後 8 週為維持劑量期。分配到藥品治療組的病患，在維持劑量期，若耐受性不佳時，允許其劑量低於原先預定的標的劑量。

ADAS-Cog
圖 3 為 24 週的試驗中，與基值比較，各組 ADAS-Cog 分數的變化。於第 24 週，Exelon Patch 10、Exelon Patch 20 和 Exelon 膠囊組與安慰劑組相比的平均差異分別為 1.8、2.9 和 1.8 分，各治療組和安慰劑組的差異具統計意義。

圖 3：與基值比較，病患於每個時間點的 ADAS-Cog 分數的變化

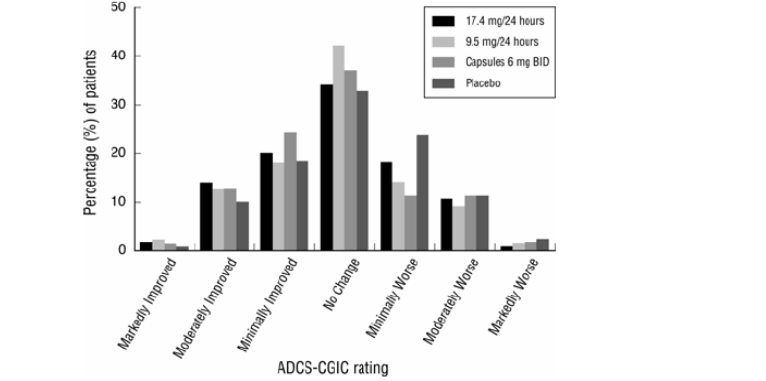


ADCS-CGIC

圖 4 為所有四組病患 ADCS-CGIC 分數的分佈長條圖。

於第 24 週，各個 Exelon 治療組和安慰劑組比較 ADCS-CGIC 分數平均差異為 0.2 分。各組和安慰劑組的差異具統計意義。

圖 4：完成試驗的病患 ADCS-CGIC 分數分佈情形



Exelon Patch 的日本 24 週臨床試驗

以輕度及中度(Mini-mental state examination (MMSE)簡易智能量表：10 ~ 20 分)的阿茲海默狀型失智症為對象進行本藥劑的安慰劑對照雙盲試驗(24 週授予)的概要如下。

認知功能檢查(ADAS-J cog)

在第 24 週相較於基期值的變化量(平均值)，在安慰劑組為 1.3 分、Exelon Patch 10 組為 0.1 分，安慰劑組與 Exelon Patch 10 組之間在統計學上具有顯著性差異(p = 0.005、共變異數分析)。

表 4:於日本人患者治療 24 週時各組間的 ADAS-J cog 比較

		安慰劑 N=268	Exelon Patch 5 N=269	Exelon Patch 10 N=273
基值	評估病例數 ^{a)}	265	266	268
第 24 週	平均值(SD)	24.8 (9.46)	25.2 (9.62)	25.0 (9.93)
	平均值 (SD)	26.1 (11.49)	25.7 (11.70)	25.1 (11.25)
改變值 ^{b)}	平均值(SD)	1.3 (5.07)	0.5 (4.96)	0.1 (5.04)
(第 24 週– 基值)	LSmean (SE) ^{c)}	1.3 (0.31)	0.5 (0.31)	0.1 (0.30)
各組間差異	LSmean (SE) ^{c)}	-	-0.8 (0.43)	-1.2 (0.43)
(Exelon – 安慰劑)	95% CI ^{d)}	-	(-1.7 to 0.0)	(-2.1 to -0.4)
	p 值	-	0.063	0.005

N：有效性評估對象病例

SD：標準偏差 SE：標準誤差 LSmean：最小均方演算法

a) 評估病例數：同時有接受基期及基期後評估的受試者

b) 分數減少表示有改善。

c)LSmean 與 LSmean 的 95%信賴區間係採用以授予群組為因子、以 ADAS-J cog 基期為共變異數的共變異數分析模型算出。

全面性臨床評估(CIBIC plus-J)

在治療 24 週時的全面性臨床評估中，安慰劑組與 Exelon Patch 10 組間，在統計學上並無顯著性差異(p = 0.067、Wilcoxon 排序和檢定)。

表 5:對日本人患者治療 24 週時各組間的 CIBIC plus-J 比較

	安慰劑 N=268	Exelon Patch 5 N=269	Exelon Patch 10 N=273
評估病例數 ^{a)}	267	269	273
平均值(SD)	4.4 (0.94)	4.2 (0.96)	4.2 (0.96)
Score – n(%) ^{b)}			
(1) 大幅改善	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 中度改善	5 (1.9)	12 (4.5)	6 (2.2)
(3) 稍微改善	36 (13.5)	45 (16.7)	53 (19.6)
(4) 症狀無變化	111 (41.6)	109 (40.5)	109 (40.4)
(5) 稍微惡化	84 (31.5)	82 (30.5)	78 (28.9)
(6) 中度惡化	29 (10.9)	21 (7.8)	22 (8.1)
(7) 大幅惡化	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)
p 值	-	0.063	0.067

N：有效性評估對象病例

SD：標準偏差

a) 評估病例數：有接受基期後評估的受試者

b) %係以評估病例數為分母算出

【包裝儲存及處置】

Exelon Patch 10

每片 10 平方公分貼片含有 18 毫克 rivastigmine base，體內釋放速率為 9.5 毫克/24 小時。

每盒 30 片裝。

於 25℃（77°F）儲存。（外盒僅標示 25℃）

Exelon Patch 在使用前應密封保存在個別的保護袋中。

使用過的貼片，應將粘貼面向內對摺壓緊，並小心丟棄。

每個保護袋中放有一片貼片。

【醫事人員應告知病患的重要資訊】

為確保使用 Exelon Patch 的安全性及有效性，應將後面段落刊載的病患資訊及用藥指導提供病患參考，並和病患討論。

正確使用的重要性

應告知病患及照護者正確使用劑量及粘貼部位的重要性。貼片粘貼的部位應輪流替換以減少對皮膚的刺激性，相同的部位在 14 天內不可重複粘貼，在不同部位的皮膚貼上新的貼片前，應先將前一天貼的貼片撕下來。貼片應每 24 小時更換一片，且每日粘貼的時間應一致，若將之排入每日固定的作息時間表，可能會有幫助。

應告知病患及照護者避免將貼片長時間曝露在外部的熱源（過度日曬、三溫暖、日光浴）。

貼片的藥量

應告知病人及照護者，貼片使用後，要將粘貼面向內對摺，放進原來的貼片保護袋中，丟棄在兒童及寵物看不到及無法取得的地方，並應告知在使用 24 小時後，貼片上仍有藥量殘留，要避免接觸到眼睛，處理完貼片後要洗手。

與膽鹼作用劑藥品併用

應告知病人及照護者，使用 Exelon Patch 時，不可再服用 Exelon 膠囊或 Exelon 口服液劑及其他具有膽鹼作用的藥品。

胃腸道副作用

應告知病人及照護者可能發生胃腸道副作用，例如噁心、嘔吐及腹瀉，故在開始治療時，要一直觀察是否發生這些副作用。如果這些副作用持續發生時，應告知醫師，醫師可能會調整/降低劑量。

監測病人的體重

應告知病人及照護者 Exelon Patch 會改變病人的食慾及/或體重，應監測是否有喪失食慾或體重減輕的現象。

忘記用藥

如果病人忘記用藥時，應立即貼上新的貼片，到了隔天的給藥時間，再換貼另一片貼片，不可同時貼二片來補償忘記貼的劑量。如果連續三天都忘記用藥或更久，應告知病人或照護者，在未與醫師討論前，不可自行重新開始使用貼片。應由口服最低劑量 1.5mg 膠囊一天兩次開始治療。

病患資訊

Exelon 貼片只適用於皮膚

請於開始使用 Exelon 貼片及每次換新貼片之前閱讀病患須知單。病患須知單中可能包含新的資訊。本須知無法取代您與醫護人員之間就您的醫療狀況或治療所進行的討論。若您對本須知內容不瞭解，或有任何關於 Exelon 貼片的疑問，請與您的醫護人員或藥師討論。

什麼是 Exelon 貼片？

Exelon 貼片是一種處方藥物，用於治療：

與阿茲海默氏失智症相關的輕度至中度記憶問題(失智)

目前尚不確定 Exelon 貼片對孩童是否安全或具有療效。

哪些人不宜使用 Exelon 貼片？

若您對 rivastigmine、carbamate 衍生物，或 Exelon 貼片中的任何成分過敏，請勿使用 Exelon 貼片。詳見本須知單末尾所列的 Exelon 貼片完整成分。

若您無法確認是否可以使用 Exelon 貼片，請詢問您的醫護人員。

使用 Exelon 貼片前，我應該告訴我的醫護人員哪些事項？

若您有以下情形，使用 Exelon 貼片前請告知您的醫護人員：

- 目前罹患或曾經罹患胃潰瘍
- 預定進行手術
- 目前或過去曾有心臟方面的問題
- 有排尿方面的問題
- 目前或過去曾有癱瘓問題
- 有動作方面的問題(震顫)
- 有氣喘或呼吸方面的問題
- 食慾低落或體重持續減輕
- 懷孕或有懷孕的計畫。目前尚不確定 Exelon 貼片是否會傷害您未出生的嬰兒。若您懷孕或有懷孕的計畫，請與您的醫護人員討論。
- 正在哺乳或有哺乳的計畫。目前尚不確定 Exelon 貼片的成分是否會進入您的乳汁。若您使用 Exelon 貼片，請與您的醫護人員討論最適合哺餵嬰兒的方式。

告訴醫護人員您服用的藥物，包括處方藥、非處方藥、維生素及中草藥物。

若您服用以下藥物，請額外告知您的醫護人員：

- 治療發炎的藥物(非固醇類抗炎藥劑)

- 其他治療阿茲海默氏失智症或帕金森氏症的藥物。
 - 抗膽鹼類藥物，如過敏藥、感冒藥，治療膀胱或腸道痙攣的藥物，或某些氣喘用藥。若您不確定您是否使用上方所列藥物，請詢問您的醫護人員。
- 請確認您所使用的藥物。請列出藥物清單，並在取得新藥時將清單提供予您的醫護人員與藥師。

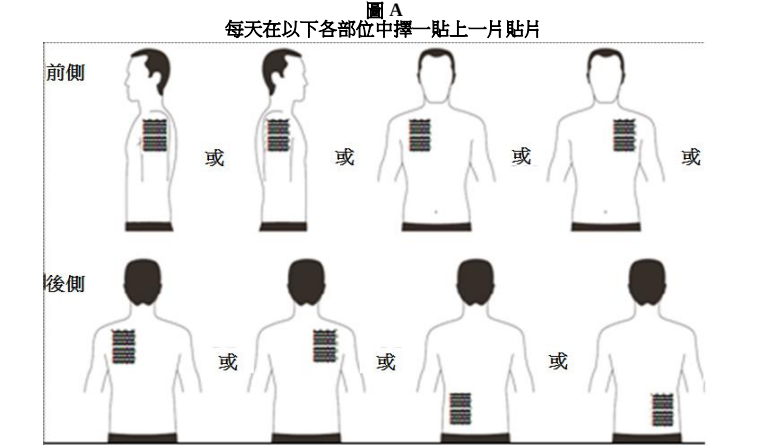
我該如何使用 Exelon 貼片？

- 遵照您的醫護人員告訴您的方式正確使用 Exelon 貼片。
- 如有必要，您的醫護人員可能會調整您的劑量。
- 一次只貼一片 Exelon 貼片。
- Exelon 貼片只適用於皮膚。
- Exelon 貼片應貼在乾淨、乾燥、無毛且無損傷的皮膚上。
- 避免將 Exelon 貼片貼在會與貼身衣物造成摩擦的身體區域。
- 勿將 Exelon 貼片貼在發紅、過敏或帶有傷口的皮膚上。
- 勿將 Exelon 貼片貼在塗有乳霜、乳液或撲粉的皮膚上。
- 請於每天同一時間，每 24 小時更換一次您的 Exelon 貼片。貼上貼片前，可用原子筆在 Exelon 貼片上寫下您貼附的日期與時間，以幫助您記得應移除貼片的時間。
- 每天更換貼附的部位，以避免刺激皮膚。您可以貼在相同的區域，但同一個貼附點距離上次貼附的日期應至少相隔 14 天。
- 進行洗澡、游泳或淋浴等活動時，請檢查貼片是否鬆脫。
- 若您的 Exelon 貼片掉了，立刻貼上另一片貼片，並於隔天同一時間換上新的貼片。已經鬆脫的貼片請勿使用覆蓋物或以繃帶或膠帶固定，亦請勿將掉落的貼片再貼回去。
- 若您漏貼一劑或忘記更換您的 Exelon 貼片，請於記起時立刻貼上下一片 Exelon 貼片。請勿為了補貼而同時貼上 2 片 Exelon 貼片。
- 若您漏貼 Exelon 貼片已超過 3 天，請在貼上新貼片之前聯絡您的醫護人員。
- 貼上新的 Exelon 貼片之前，請務必先除下前一天的舊貼片。
- 如果您的身上有兩片以上的貼片，會導致您吸收過量的 Exelon。若您不慎同時使用兩片以上的 Exelon 貼片，請聯絡您的醫護人員。如果您無法聯絡到您的醫護人員，請與當地毒物管制中心聯繫，或立刻前往最近醫院的急診室。**

我應該將 Exelon 貼片貼在何處？

- 在下圖所示各區域中擇一貼上一片 Exelon 貼片(見圖 A)：

- 上背部，左側或右側
- 下背部，左側或右側
- 上臂，左臂或右臂
- 胸口，左邊或右邊

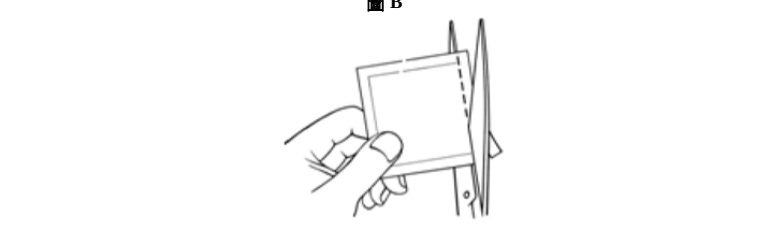


圖示為身體上可貼附 Exelon 貼片的區域。
每次應只貼一片貼片。請勿在身上貼附多片貼片。
每天應於以下部位(如上圖所示)**擇一**貼上貼片，每次**僅貼一片**；如果病患可能除下貼片，則貼在上背部**或**下背部。如無此顧慮，可以將貼片**改貼**在上臂**或**胸口。請避免貼在會因貼身衣物摩擦而掉落的區域。

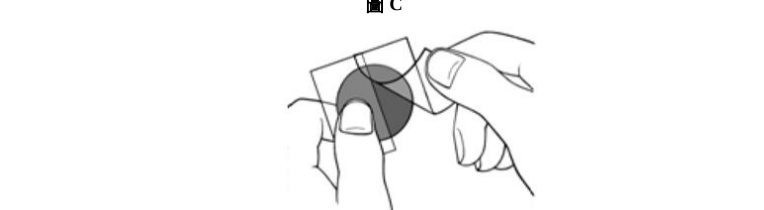
依照下列步驟貼上 Exelon 貼片：

本貼片為一片米色的薄型膠片，可黏於皮膚上。每片貼片均以封袋密封，以在您使用貼片前提供保護。請僅在您準備使用貼片前再打開封袋或取出貼片。每 24 小時，在換上新貼片前，請先輕輕撕下身上原來貼片。如果身上有過多的貼片，可能會使您的身體曝露在過多的藥品劑量，可能發生危險。

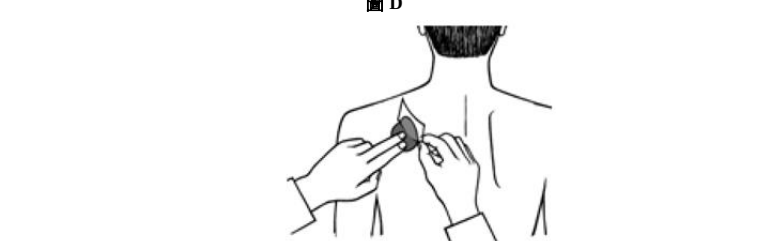
- 沿虛線剪開封袋，打開後取出貼片(見圖 B)。保留封袋稍後使用。**剪切時避免損及貼片或過度凹折貼片。**



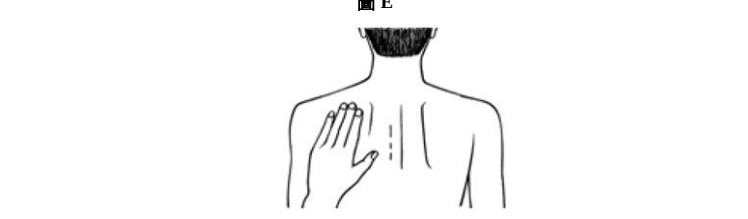
- 貼片的黏性面(接觸面)覆蓋有保護襯片。將保護襯片的一邊剝開。請勿讓您的手指碰觸貼片的黏性面(見圖 C)。



- 將貼片的黏性面貼在您所選擇的皮膚部位。
- 將保護襯片的另一邊剝開(見圖 D)。



- 用手掌在貼片的部位按緊貼片至少 30 秒，確保各邊緊密粘附(見圖 E)。



貼上貼片後，用肥皂和清水洗淨雙手。

摘除 Exelon 貼片：

- 輕輕掀起 Exelon 貼片的一側，自皮膚上摘除。
- 將 Exelon 貼片對折，放回之前留下的封袋。
- 將使用過的 Exelon 貼片丟棄，丟棄地點應遠離孩童與寵物的活動區域。
- 立即以肥皂和清水洗淨雙手。

使用 Exelon 貼片時，我應該避免哪些事？

- 請勿以接觸 Exelon 貼片的雙手碰觸您的雙眼。
- Exelon 貼片會導致困倦、眩暈、虛弱或昏暈。在瞭解 Exelon 貼片對您的影響之前，請勿駕駛或操作重型機械或從事其他高風險性活動。
- 請避免接觸外部熱源，例如過度日曬、蒸汽浴或長時間的日光浴。

Exelon 貼片可能的副作用有哪些？

Exelon 貼片可能導致的嚴重副作用包括：

- 胃腸(腸道)方面的問題，包括：
 - 嘔心
 - 嘔吐
 - 腹瀉
 - 食慾減低
 - 體重減輕
 - 胃出血(潰瘍)

- 心臟方面的問題
- 癱瘓
- 動作方面的問題(震顫)

Exelon 貼片最常見的副作用包括：

- 憂鬱
- 頭痛
- 焦慮
- 眩暈
- 胃痛
- 尿道感染
- 肌肉無力
- 疲倦
- 睡眠障礙

若您因任何副作用而造成不適或副作用持續出現，請告訴您的醫護人員。

以上所列症狀並非 Exelon 貼片所有可能的副作用。請詢問您的醫護人員或藥師以取得更多資訊。

請聯絡您的醫師以取得關於副作用的醫療建議。

我該如何存放 Exelon 貼片？

- 將 Exelon 貼片存放在 25℃ 以下。
- 準備使用 Exelon 貼片前，一律將貼片存放於密封的封袋內。

存放 Exelon 貼片與所有藥物的處所應遠離孩童活動區域。

關於安全性與有效使用 Exelon 貼片的一般資訊。

有些處方的開立目的並未列於病患須知單上。請勿在未開立處方的情形下使用 Exelon 貼片即使其他人與您的症狀相同，也請勿將 Exelon 貼片提供給他人使用，如此可能會對他們造成傷害。

此份病患須知單彙整了關於 Exelon 貼片的各項重要資訊。如您欲取得更多的資訊，請與您的醫護人員討論。您可以洽詢您的藥師或醫護人員，取得更多提供予醫療專業人員的 Exelon 貼片相關資訊。

Exelon 貼片的成分為何？

活性成分：rivastigmine

製造廠名：LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
製造廠址：Lohmannstrasse 2, D56626 Andernach, Germany
國外許可證持有者：Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel, Switzerland.
藥商名稱：台灣諾華股份有限公司
藥商地址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓
Information issued: FDA 27-Aug-2010, IPL 01-Feb-2013
TW1-011013