

利思靜內服液劑 2 毫克/毫升

Ristig Oral Solution 2mg/ml

腦選擇性的乙醯膽鹼酯抑制劑

【組成、劑型】

主成分：每毫升 Rivastigmine 口服溶液中含有相當於 Rivastigmine 2mg 的氫酒石酸鹽(Rivastigmine hydrogen tartrate)。

【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。

【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。服用時須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。Rivastigmine 口服溶液可直接自量器滴下吞服。Rivastigmine 口服溶液也可與同劑量之 rivastigmine 膠囊劑交替服用。

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。如果病患中止服藥超過 3 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中止服藥前有良好耐受性的劑量。

特殊族群

兒童

兒童及青少年(18 歲以下)：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。然而，有鑒於中度腎臟損害及輕度至中度肝臟損害患者的藥物暴露量會增加，而臨床上有明顯腎臟或肝臟損害者可能會發生更多和劑量相關 (dose-dependent) 的不良反應，因此必須依照個人耐受性嚴密地逐步調整劑量。目前尚無嚴重肝臟損害患者的研究資料(見【臨床藥理學】—特殊族群及【注意事項】)。

【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【賦形劑】)。

嚴重肝臟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炎(見【注意事項】-皮膚反應)

【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“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。患者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【不良反應】)。

阿滋海默氏病患者在服用 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，須監測患者的體重。體重低於 50 公斤的患者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) 【如竇房的傳導阻礙 (sino-atrial block)、房室的傳導阻礙 (atrio-ventricular block)】，此時應小心(見【不良反應】)。

膽鹼素的刺激會增加胃酸的分泌，也可能惡化尿道阻塞 (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。

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患者以 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【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。加上顫抖及其他帕金森氏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。

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炎的病患，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 出現敏感性的患者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炎。這些案例應中斷治療(見【禁忌】)。

曾有患者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【禁忌】)。應給予患者與照護者適當的指示。

特殊賦形劑

Rivastigmine 口服溶液其中一個賦形劑是苯甲酸，它會刺激皮膚、眼睛及黏膜組織。

特殊族群《依文獻記載》

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【用法用量】)。目前沒有嚴重肝臟功能損害患者的研究資料。

對行車駕駛與機械操作能力之影響

阿滋海默氏病及帕金森氏症之失智症，可能會逐漸損害患者行車駕駛與機械操作之能力。Rivastigmine 於起始治療或劑量增加時，可能導致患者感到頭暈及嗜睡。因此，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。

【不良反應】《依文獻記載》

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。

表一及表二之不良反應依發生的頻率排序，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。

表一 阿滋海默氏病之失智症病患接受 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	
極罕見	尿道的感染
精神上疾患	
常見	躁動、混亂、噩夢、焦慮
不常見	失眠、沮喪
極罕見	幻覺
神經系統疾患	
極常見	頭暈
常見	頭痛、嗜睡、顫抖
不常見	昏倒
罕見	(癲癇)發作
心臟疾患	
罕見	心絞痛、心肌梗塞
極罕見	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)
血管疾患	

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

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

不良反應	B 2315 試驗		B 2311 試驗	
	Rivastigmine 膠囊 n (%)	Rivastigmine 膠囊 n (%)	安慰劑 n (%)	
試驗病患總數	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)	
皮膚及皮下組織疾患				
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)	
常見：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。

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患者接受 rivastigmine 膠囊治療後，出現以下額外不良反應：高血壓、低血壓(常見)。

帕金森氏症相關失智症病患於一項臨床試驗中接受 rivastigmine 貼片治療後，曾通報以下額外藥物不良反應：躁動、憂鬱(常見)。

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 口服溶液或 rivastigmine 膠囊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患錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms)、竇房結症候群 (Sick sinus syndrome)、肝炎、過敏性皮膚炎 (擴散性)。

使用 rivastigmine 貼片出現的其他不良反應

常見：尿失禁

不常見：腦血管意外(腦中風)、精神錯亂、精神運動性過度活躍 (psychomotor hyperactivity)

罕見報告：紅斑、蕁麻疹、水泡、過敏性皮膚炎

帕金森氏症之失智症患者之臨床試驗資訊

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患，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) 的病病人數與百分比。

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)

	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

【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 是乙醯膽鹼酯酶的拮抗劑，在麻醉時可能會加強 succinylcholine type muscle relaxants 的肌肉鬆弛效果。

須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-阻斷劑之患者也有通報此類現象。

與尼古丁之交互作用

一項族群藥動學分析顯示，使用 rivastigmine 口服膠囊劑量為每天達 12mg 之阿滋海默氏病失智症患者(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、非類固醇類抗發炎藥、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。

【育齡婦女、懷孕、哺乳及生育力】《依文獻記載》

育齡婦女

目前並無有關 rivastigmine 對育齡婦女影響的資料。

懷孕

懷孕的動物體內，rivastigmine 及/或其代謝物會通過胎盤；尚未明瞭是否會發生於人類。在動物研究上，rivastigmine 不會導致畸胎 (teratogenic)，然而 rivastigmine 在懷孕婦女身上之安全性尚未建立，因此對於懷孕婦女只有在治療利益大於對胎兒的危險性下才能給藥。

哺乳

在動物研究上，rivastigmine 及/或其代謝物會分泌至授乳動物的乳汁中。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。

生育力

在公大鼠與母大鼠之親代或其子代，並未發現 rivastigmine 對生育力或生殖能力造成不良反應(見【非臨床安全性資料】)。目前並無有關 rivastigmine 對人類生育力影響的資料。

【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，且大部分的患者會繼續服用 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患者不同而有差異，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。

【臨床藥理學】《依文獻記載》

作用機制 / 藥效動力學

失智症例如阿滋海默氏病的病理變化，可能波及與自前腦基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的神經傳導。從動物研究中證實 rivastigmine 可以選擇性地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。

藥物動力學

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， T_{max} 延長約 74 分鐘，減少 43% 的 C_{max} ，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 400ng/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 1.8-2.7L/kg。

代謝

Rivastigmine 快速且廣泛地被代謝 (在血漿中半衰期約 1 小時)，主要是與乙醯膽鹼酯酶結合而水解成 decarbamylated 的代謝物，在體內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 (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 ^{14}C -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。

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，年老患者(n=24, 61-71 歲)的血漿濃度比年輕患者(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 歲阿滋海默氏病患者的研究，並未顯示 rivastigmine 的生體可用率會隨年齡而改變。

腎臟損害患者

報告顯示，投予 3mg 口服單一劑量的 rivastigmine 後，嚴重腎功能損害患者(n=10，腎絲球過濾速率[GFR]<10mL/minute)與對照組受試者(n=10，GFR \geq 60 mL/min)之血漿濃度並無顯著差異。Rivastigmine 在患者及健康受試者的清除率分別為 4.8L/min 及 6.9L/min。然而，中度腎功能損害患者(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患者問這項不一致的原因目前尚不清楚(見【用法用量】及【注意事項】)。

肝臟損害患者

口服給藥後，輕度至中度肝功能損害患者的 rivastigmine 尖峰血漿濃度 (C_{max}) 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)肝功能損害患者(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【用法用量】及【注意事項】)。

【臨床研究】《依文獻記載》

阿滋海默氏病的失智症臨床研究

從許多的阿滋海默氏病研究中顯示：與安慰劑組比較，rivastigmine 有較優異的效果。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、及疾病所導致

的臨床症狀。高劑量及低劑量兩組均可改善認知、整體的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：對病患作能力表現的評分，以評斷阿滋海默氏病患者之認知力，例如注意力、學習、記憶及語言。

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的生活能力做一個評估，例如上廁所、洗澡、吃飯、家務幫忙及購物等能力。

研究的結果證明，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、生活能力及整體的功能，而使用安慰劑則上述功能有惡化。Rivastigmine 的藥效經過這些測試(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 來作一些其他的測驗和臨床症狀的分析，服用 rivastigmine 6~12mg，26 週後病患對於 ADAS-Cog 的一些其他所有的測驗(如：觀念應用、自我定位、知識的測驗、字彙的記取、語言的能力、字彙的理解)，及所有 CIBIC-Plus 的測驗項目(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患者於一天兩次使用 6mg rivastigmine 膠囊，結果觀察到類似的結果。

帕金森氏症的失智症臨床試驗

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(阿滋海默氏病共同試驗-醫師對病患整體印象的改變)。

表四 帕金森氏症之失智症

	ADAS-cog Rivastigmine		ADCS-CGIC Rivastigmine	
	組	安慰劑組	組	安慰劑組
	mean ±SD	mean±SD	mean±SD	mean±SD
ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=161)
族群				
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 ¹		0.007 ²	
ITT + LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
族群				
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 ¹		<0.001 ²	

¹ ANCOVA，以治療及國家作為因素，ADAS-cog 基值作為共變數。

² 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：以退出試驗前最後觀察數據為準

【非臨床安全性資料】《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、迷你豬和猴子 (最大劑量分別為 3.8, 6.3, 2.5, 6.0 和 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。

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。

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 試驗中沒有顯示出有致畸胎的可能性。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，並未發現 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(見【育齡婦女、懷孕、哺乳及生育力】)。

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。

【賦形劑】

citric acid monohydrate, D.I. water, D&C yellow No.10, sodium benzoate, sodium citrate dihydrate.

【不相容性】《依文獻記載》

無。

【保存期限】

標示於外盒或瓶身。

【包裝】

4000 毫升以下玻璃瓶裝。

【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，請勿冰存並避免陽光直射。

委託者：瑩碩生技醫藥股份有限公司

地址：臺北市南京東路二段 206 號 8 樓之 3

製造廠：歐帕生技醫藥股份有限公司

地址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路 1 號