

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：陳小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23255

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年03月11日

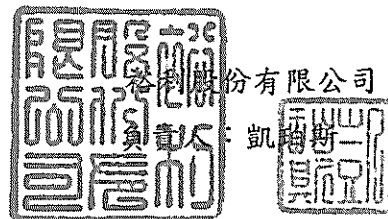
發文字號：111 裕字-第000397號

主旨：本公司銷售東竹藥品股份有限公司之產品「EXELON CAPSULES 1.5MG (憶思能膠囊1.5毫克)(衛署藥輸字第022861號)」、「EXELON CAPSULES 3MG (憶思能膠囊3毫克)(衛署藥輸字第022858號)」包裝變更，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售東竹藥品股份有限公司之產品「EXELON CAPSULES 1.5MG (憶思能膠囊1.5毫克)(衛署藥輸字第022861號)」、「EXELON CAPSULES 3MG (憶思能膠囊3毫克)(衛署藥輸字第022858號)」承蒙貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自以下批號起外盒與鋁箔印刷之製造廠變更，變更內容詳如附件
 1. EXELON CAPSULES 1.5MG：批號BCDP1
 2. EXELON CAPSULES 3MG：批號BCER7
- 三、除上述有所變更外，其餘成份、含量、療效、產地等均維持不變。
- 四、特此通知，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、新舊包裝圖檔、相關附件。



東竹藥品股份有限公司 函

地址：台北市大同區承德路一段 44 號 7 樓
電話：02-25596994
傳真：02-25594324

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 3 月 9 日

發文字號：東藥字第 111030902 號

速別：

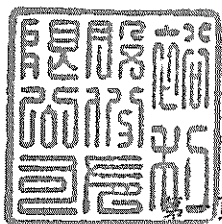
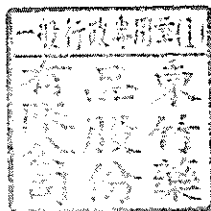
密等及解密條件或保密期限：

附件：台灣諾華股份有限公司 111 年 3 月 8 日諾華字第 NSO-220308-10 號

主旨：函轉「台灣諾華股份有限公司」藥品「憶思能膠囊 1.5 毫克(EXELON CAPSULES 1.5MG)」包裝變更通知，詳如說明，請查照。

說明：

- 一、憶思能膠囊 1.5 毫克自批號「BCDP1」起外盒與鋁箔印刷之製造廠變更，變更內容詳如附件。
- 二、煩請 貴公司基於本公司經銷商之立場，代表本公司發文通知相關客戶。



裝

訂

線

東竹藥品股份有限公司 函

地址：台北市大同區承德路一段 44 號 7 樓
電話：02-25596994
傳真：02-25594324

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 3 月 9 日

發文字號：東藥字第 111030901 號

速別：

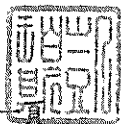
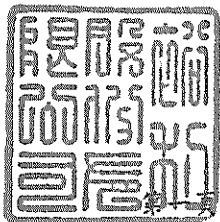
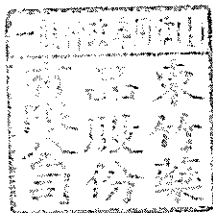
密等及解密條件或保密期限：

附件：台灣諾華股份有限公司 111 年 3 月 7 日諾華字第 NSO-220307-10 號

主旨：函轉「台灣諾華股份有限公司」藥品「憶思能膠囊 3 毫克 (EXELON CAPSULES 3MG)」包裝變更通知，詳如說明，請查照。

說明：

- 一、憶思能膠囊 3 毫克自批號「BCER7」起外盒與鋁箔印刷之製造廠變更，變更內容詳如附件。
- 二、煩請 貴公司基於本公司經銷商之立場，代表本公司發文通知相關客戶。



產品名稱：Exelon HGC 1.5 mg

憶思能膠囊1.5毫克

新包裝始於批號：BCDP1

1. 製造廠變更。
2. 其餘項目不變。

	紙 盒 內 容
新包	 製造廠變更
舊包	

	內 包 裝 內 容
新包	 製造廠變更
舊包	

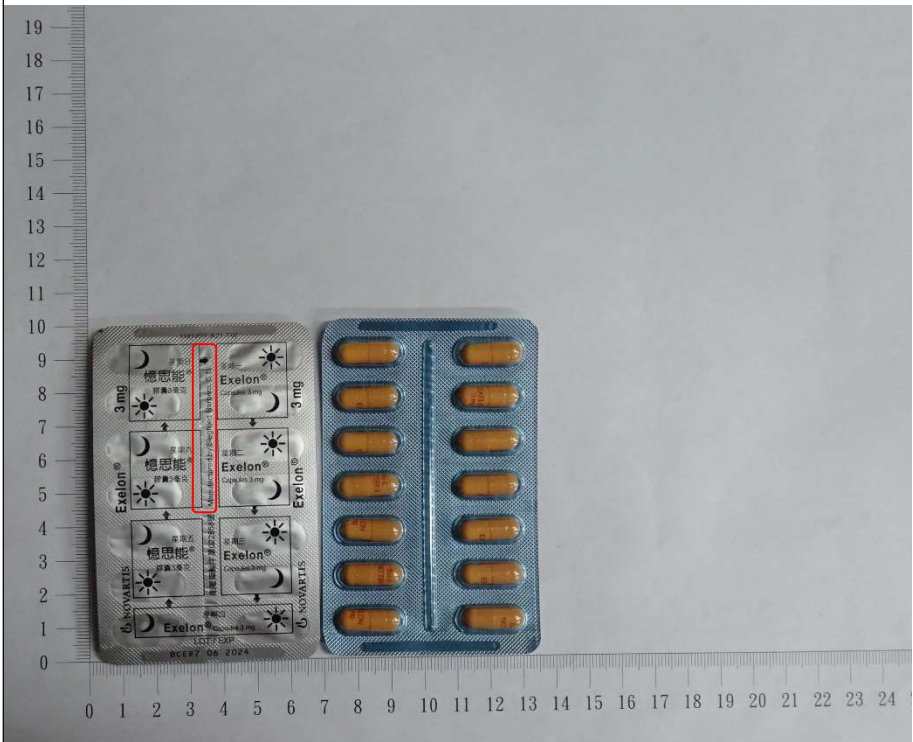
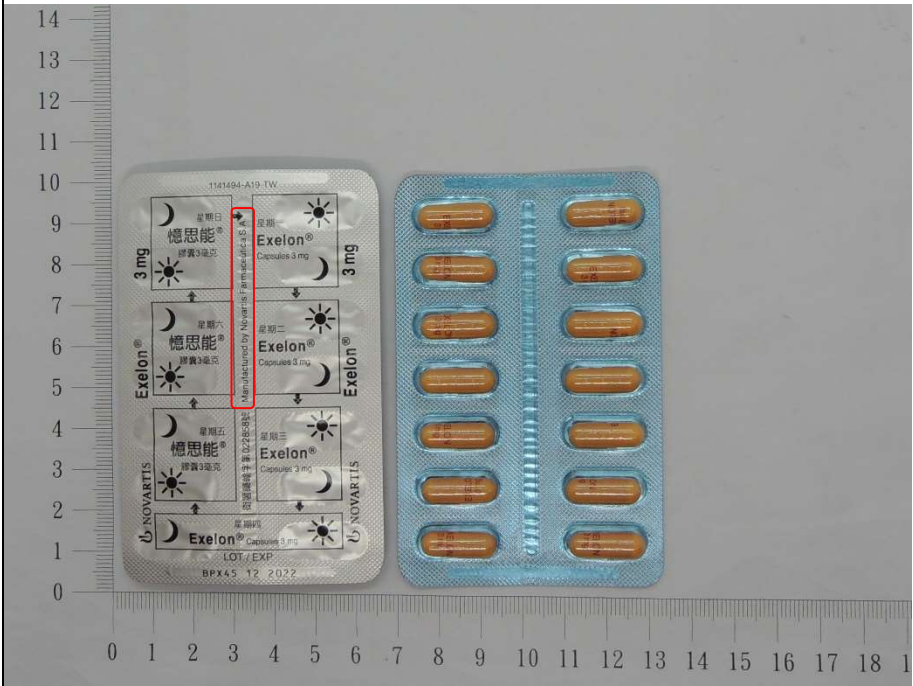
產品名稱：Exelon HGC 3 mg

憶思能膠囊3毫克

新包裝始於批號：BCER7

1. 製造廠變更。
2. 其餘項目不變。

	紙 盒 內 容
新包	 製造廠變更
舊包	

	內 包 裝 內 容
新 包	 製造廠變更
舊 包	



台灣諾華股份有限公司 函

公司地址：台北市民生東路三段 2 號 8 樓
聯絡人及電話：黃珮茹 0919319193
電子信箱：naomi.huang@novartis.com

受文者：東竹藥品股份有限公司
發文日期：中華民國111年3月8日
公文編號：諾華字第NSO-220308-10號

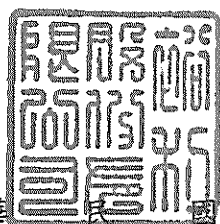
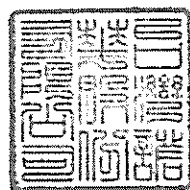
主旨：說明本公司產品「憶思能膠囊 1.5毫克; Exelon HGC 1.5 mg」包裝變更事宜。

說明：

- 一、 變更批號：BCDP1
- 二、 製造廠變更。
- 三、 其餘項目不變。

請貴公司代表本公司發文通知相關客戶。

台灣諾華股份有限公司
負責人：Stefan Thommen 斯特凡湯門



中 華 民 國 1 1 1 年 3 月 8 日



台灣諾華股份有限公司 函

公司地址：台北市民生東路三段2號8樓
聯絡人及電話：黃珮茹 0919319193
電子信箱：naomi.huang@novartis.com

受文者：東竹藥品股份有限公司
發文日期：中華民國111年3月7日
公文編號：諾華字第NSO-220307-10號

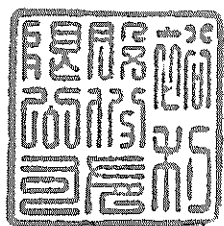
主旨：說明本公司產品「憶思能膠囊3毫克; Exelon HGC 3 mg」包裝變更事宜。

說明：

- 一、 變更批號：BCER7
- 二、 製造廠變更。
- 三、 其餘項目不變。

請貴公司代表本公司發文通知相關客戶。

台灣諾華股份有限公司
負責人：Stefan Thommen 斯特凡湯門



中

華

民

國

111

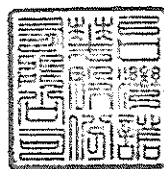
年

3 月

7

日

DS



檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段
488號

聯絡人：劉思岑

聯絡電話：(02)2787-7681

電子信箱：scliu880@fda.gov.tw



受文者：台灣諾華股份有限公司

發文日期：中華民國110年8月18日

發文字號：衛授食字第1101494958號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請「憶思能膠囊1.5毫克」（衛署藥輸字第
022861號）等7張藥品變更一案（案號：1101494958），本部
同意，請查照。

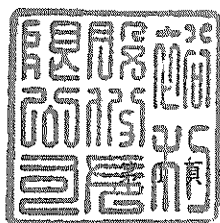
說明：

一、復貴公司110年6月29日諾華規字第2021062901號藥品變更
登記申請書。

二、申請變更項目：製造廠「NOVARTIS FARMACEUTICA S. A.」
名稱，變更為「Siegfried Barbera S.L.」。

三、核准許可證如下：

- (一)「憶思能膠囊1.5毫克」（衛署藥輸字第022861號）。
- (二)「憶思能膠囊3毫克」（衛署藥輸字第022858號）。
- (三)「憶思能膠囊4.5毫克」（衛署藥輸字第022863號）。
- (四)「憶思能膠囊6毫克」（衛署藥輸字第022859號）。
- (五)「高糖優適錠50毫克」（衛署藥輸字第025306號）。
- (六)「美芬太0.25毫克膜衣錠」（衛部罕藥輸字第000065
號）。



共



(七)「美芬太2毫克膜衣錠」(衛部罕藥輸字第000064號)。

正本：台灣諾華股份有限公司

副本：電 2021/08/20 文
交 14:38:02 換 章



裝



訂

線

行政院衛生署藥品許可證

發審文件號碼: CHA00V0V8610V
衛生署藥輸字第 022861 號中文名稱: 億思能膠囊 5
1公絲

英文名稱: Exelon Capsules 1.5mg

類別: 本藥須由醫師處方使用 藥商名稱: 台灣諾華股份有限公司

劑型: 膠囊劑

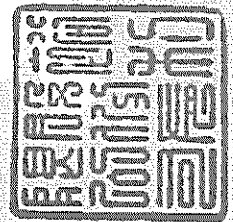
製造廠名稱: Novartis Pharma AG
(P) Lichtstrasse 35,包裝種類: 4100顆玻璃瓶裝
(Amber Glass
1 Bot.)製造廠地址: CH-4002, Basel,
Switzerland.
(O) CH-4002, Basel,
Switzerland.

處方:

Each capsule contains:

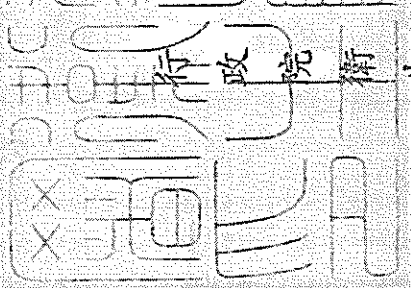
Rivastigmine hydrogen tartrate.....2.4mg
(Corresponds to Rivastigmine 1.5mg)

適應症: 輕度至中度阿滋海默氏病之癱瘓(失智)症。



前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發

給許可證以資證明



衛生署署長

詹皓賢

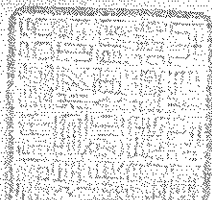
發證日期 捌拾玖年 肆月 貳拾伍日

有效期間 玖拾肆年 肆月 貳拾伍日

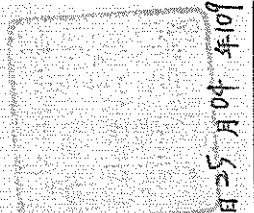
至延展核准



日 25月04年99

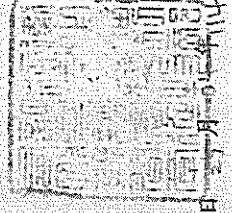


日 25月4年00



日 25月04年09

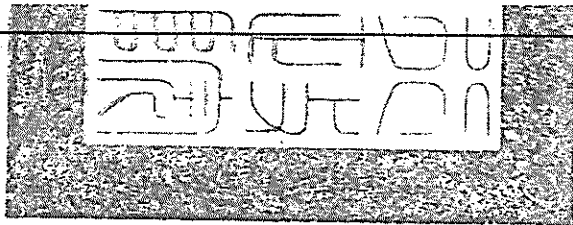
1081491756



日 25月04年09

變更人責負		共		他	
負責人蓋章	核准文號	變更事項	核准日期	負責人蓋章	核准日期
		產地變更 Novartis Pharma Stein AG Schaffhauserstrasse CH-4332 Sten, Switzerland	核准文號 091001038890003	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10
		變更事項	核准日期	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10
		變更事項	核准日期	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10
		變更事項	核准日期	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10
		變更事項	核准日期	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10
		變更事項	核准日期	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10
		變更事項	核准日期	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10
		變更事項	核准日期	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10
		變更事項	核准日期	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 0810 Barbera del Valles Barcelona Spain 增加銀箔金裝	核准日期 91. 9. 10

本品係依本署82、7、7街署藥字第8246292號公告
於國內進行臨床試驗，且經本署核定之新藥



行政院衛生署藥品許可證

審審文件號碼: DHA00101285800
衛生署 藥輸字第 022858 號

中文名稱: 憶思能膠囊 3 公絲

英文名稱: Exelon Capsules 3mg

類別: 本藥須由醫師處方使用 藥商名稱: 台灣諾華股份有限公司

劑型: 膠囊劑

製造廠名稱:

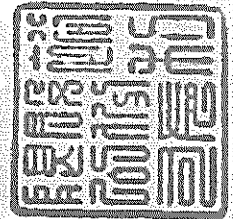
包裝種類: 4 - 100 顆玻璃瓶裝
(Amber Glass
1 Bot.)

製造廠地址: Novartis Pharma AG
(P) Lichtstrasse 35,
CH-4002, Basel,
Switzerland.
(O) CH-4002, Basel,
Switzerland.

Each capsule contains:

Rivastigmine hydrogen tartrate.....4.8mg
(Corresponds to Rivastigmine 3.0mg)

適應症: 輕度至中度阿滋海默氏病之癱瘓 (失智) 症。



前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發

給許可證以資證明

衛生署署長

詹 浩 賢

發證日期

捌拾玖年 肆 月 貳拾伍日

有效期間

玖拾肆年 肆 月 貳拾伍日

至展展核准

日 25 月 04 年 99

日 25 月 4 年 04

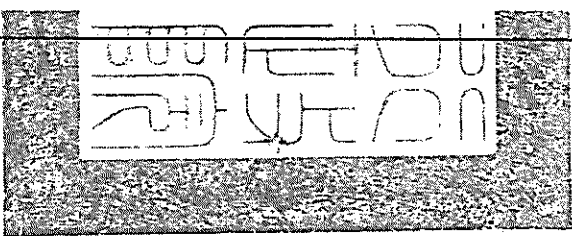
日 25 月 04 年 09

031491750

日 25 月 04 年 99

變更人負責		變更		共		他	
負責人簽章		變更事項	核准文號	核准日期	變更事項	核准文號	核准日期
		產地變更 製造廠名稱變更 Novartis Pharma Stein AG 製造廠址變更 Schaffhauserstrasse CH-4332, Stein Switzerland	0890024618	89.10.25	包裝變更 Novartis Farmaceutica S.A. Ronda Santa Maria 158 08210 Barbera del Valles Baicelama Spain 增加外銷金批	100100160	91.9.10
		適應症變更為： 輕度至中度阿茲海默氏 (失智)症。 與帕金森氏症相關的輕度至中度癱瘓 (失智)症。	0900317991	89.0.18	中文品名變更 1005031189		
		負責人蓋章	核准文號	核准日期	負責人蓋章	核准文號	核准日期

本品係依本署82、7、7衛署藥字第8246232號公告
於國內進行臨床試驗，且經本署核定之新藥
1101494958
Siegfried Barbera S.L.
110.8.18



脂選擇性的乙酰膽碱磷酸抑制劑

1.5mg 防癆殺幼牛乳 0.25% 試	3.0mg 防癆殺幼牛乳 0.25% 試
4.5mg 防癆殺幼牛乳 0.25% 試	5.0mg 防癆殺幼牛乳 0.25% 試

主成份：每粒硬膠囊含有相當於 Rivastigmine 1.5mg / 3.0mg / 4.5mg / 6.0mg 的氫酒石酸鹽 (Rivastigmine hydrogen tartrate)。

輕度至中度阿滋海默氏病之失智症，
與帕金森氏症相關的輕度至中度失智症，

本藥須由醫師處方使用。
投與方法

一日服用兩次，可在早餐及晚餐後並一起服用。

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

推薦起始劑量為 1.5 mg 一天兩次，服用至少兩週後，若耐受性佳，可增加至 3 mg 一天兩次，再兩週後增加到 4.5 mg 一天兩次，再兩週後增加到 6.0 mg 一天兩次。任何劑量的增加都必須是在這些人服用目前劑量至少已兩週且未觀察到副作用的耐受性情況下。

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。

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。
每日最高建議劑量

6mg 一元函送

不良反應的發生率和嚴重度通常隨劑量升高而增加。如果病人中止服藥超過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藥物前有良好的耐受性的劑量。

哥本哈根

1

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。

原則上不需調整劑量。然而，有鑒於中度腎臟損害及輕度至中度肝臟損害病人的藥物暴露量會增加，而臨牀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，因此必須依照個人受性嚴重度逐步調整劑量。目前尚無嚴重肝功能損害病人的研究資料 (見「臨床藥理學—特殊途徑」及「注意事項」)。

禁用於已知對 rivastigmine、其他 carbamate 衍生物或配方中的賦形劑(見“賦形劑”一段)有過敏病史之病人。

嚴重肝功能損害患者之研究尚未建立，故不可使用本品於此一類型之病人。

過去曾出現點貼部位反應病史，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”)。

Exelon 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，以減少如最嚴重嘔吐之不良反應發生（見「用法用量」）。

劑開始進行治療及/或增加劑量時，可能會引起腎臟不適，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 Exelon。病人若因持續嘔吐或腹瀉而出現脫水的徵象或症狀，經過即時判斷及治療後，可以給予解脫輸液並降低劑量或立即停藥。脫水與嚴重病變有關（見「不良反應」）。

阿茲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 Exelon 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 (cholinesterase inhibitors) 一樣，應注意病人是否本身已有房室節疾病症候群 (sinus syndrome) 或是心臟傳導障礙 (conduction defects) [如實房的傳導阻礙 (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沁，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）病中的病人使用 Exelon 必須小心。

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，加上資料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體病人之需要，本藥應調整本藥之使用狀況。

如圖其他的變態被作處理一樣，*Privatization* 可能會導致或引起企業外債增加。

—

(extrapyramidal symptoms)：帕金森氏症之失智症病人以 Exelon 膠囊治療時，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」)。

針對出現黏貼部位反應，疑似對 Exelon 穿皮貼片具過敏性接觸性皮炎的病人，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。某些人會因為接觸到 rivastigmine 貼片而對 rivastigmine 出現過敏性的病人可能無法使用任何類型的 rivastigmine。

若粘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。這些案例應由中斷治療(見「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。這些案例應中止治療(見「禁忌」一段), 應給予病人與照護者適當的指示。

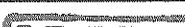
臨牀上有明顯腎臟或肝臟功能損害者，可能會出現較多不良反應，因此必須依照個人耐受性調整投與劑量（參見「用法用量」）。目前沒有輕微腎臟功能障礙上的研究資料。

阿洛海獸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。Rivassagniere 於起始治療或劑量增加時，可能導致病人感到眩暈及嗜睡。因此，Exelon 治療應從低劑量開始，並應定期對病人進行機械操作及行車駕駛能力之評估。

【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。研究也發現女性比男性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 ($\geq 1/10$)；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 ($< 1/10000$)，包括副作用之報告。

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

良反應 感染與寄生蟲感染 極罕見 精神上疾患 常見 不常見 罕見	尿道的感染 躁動、混亂、噩夢、焦慮 失眠、沮喪 罕見	
---	--	---

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病人在臨床試驗中接受 Exelon 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	
	Exelon 膠囊 n (%)	Exelon 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)

精神上疾患			
常見:	焦慮	13 (4.4)	11 (3.0)
常見:	失眠	7 (2.4)	10 (2.8)
常見:	坐立不安	1 (0.3)	10 (2.8)
神經系統疾患			
極常見:	顫抖	67 (22.8)	37 (10.2)
常見:	頭暈	24 (8.2)	20 (5.5)
常見:	嗜睡	18 (6.1)	13 (3.6)
常見:	頭痛	12 (4.1)	15 (4.1)
常見:	帕金森氏症 (惡化)	*	12 (3.3)
常見:	動作遲緩	9 (3.1)	9 (2.5)
常見:	運動困難	10 (3.4)	5 (1.4)
常見:	齒輪狀僵直	9 (3.1)	1 (0.3)
常見:	動作減少	7 (2.4)	1 (0.3)
不常見:	肌張力不全	0 (0.0)	3 (0.8)
心臟疾患			
常見:	心悸/除緩	2 (0.7)	5 (1.4)
不常見:	心房顫動	1 (0.3)	2 (0.6)
不常見:	房室傳導阻滯	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸道疾患			
極常見:	噁心	113 (38.4)	105 (29.0)
極常見:	嘔吐	38 (12.9)	60 (16.6)
常見:	腹瀉	24 (8.2)	26 (7.2)
常見:	腹痛及消化不良	12 (4.1)	15 (4.1)
常見:	唾液分泌過多	6 (2.0)	5 (1.4)
皮膚及皮下組織疾患			
常見:	多汗	6 (2.0)	8 (2.2)
一般疾病與使用部位情況			
極常見:	跌倒	29 (9.9)	21 (5.8)
常見:	疲勞	16 (5.4)	14 (3.9)
常見:	無力	11 (3.7)	6 (1.7)

5

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】

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 異構酶，因此，與其他被相同酶代謝的藥物，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 是乙酰膽鹼酯酶的拮抗劑，在麻醉時可能會加強 succinylcholine-type muscle relaxants 的肌肉鬆弛效果。

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。

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 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。

7

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病人接受 Exelon 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人於一項臨床試驗中接受 Exelon 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 Exelon 膠囊或 Exelon 口服溶液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體外症狀群(extrapyramidal symptoms)、竇房結症候群(Sick sinus syndrome)、肝炎、過敏性皮膚炎(過敏性)。

使用 Exelon 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病人之臨床試驗資訊

針對接受特定 24 週 Exelon 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)(試驗 B2311)

	Exelon 組 n(%)	安慰劑組 n(%)
試驗病人總數	362(100)	179(100)
發生定義的副作用病人總數	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

6

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、非類固醇類消炎藥、動機激劑、止痛藥、孕二氫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】

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；尚未明確是否會發生於人類。在動物研究上，Rivastigmine 不會導致畸胎(teratogenic)，然而 Exelon 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，Exelon 會不會被分泌至人類的乳汁中，並不清楚，因此病人服用 Exelon 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】

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 Exelon。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危險症狀，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/或是停脈有可能會發生。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 在血液中的半衰期大約 1 小時，乙酰膽鹼酯酶抑制劑作用期大約是 9 小時，過

8

覺病人即使沒有症狀，在 24 小時內仍不可以再給予 Exelon。服用過量時會產生嚴重噁心、嘔吐，此時應考慮使用止吐劑。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，初期攝推劑為靜脈注射 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】

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，可能涉及與自前腦基核至大腦皮質區與海馬迴的膽鹼神經元通路有關，這些通路已和與注意力、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質及海馬迴中的乙醯膽鹼濃度。Exelon 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病人的認知功能。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 可以與其標的酵素結合形成複合物，使酵素暫時不活化，於健康年輕人口服 3mg 後，最初 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 小時之後恢復至基礎值。在阿滋海默氏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 Exelon 會與其標的酵素產生交互作用，劑量增加時，其生物利用度會較原來預期增加的值高 1.5 倍。服用 3mg 後，絕對生物利用度約 36%，Rivastigmine 膠囊與食物一起服用會增加吸收的時間，Tmax 延長約 90 分鐘，同時有較低的 Cmax，AUC 增加 30%。

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，其在腦脊液及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 decarbamylated 的代謝物，在體內這種代謝物其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物學交互作用。基於動物試驗的證據：Rivastigmine 代謝與主要的細胞色素 p-450 其酶系的相關性很小。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 小時內腎臟排除量迅速且幾乎完全 (>90%)，只有小於 1% 的劑量經由粪便排除。在阿滋海默氏病人體內並無 Rivastigmine 或是其 decarbamylated 代謝物之蓄積現象。

特殊族群

老年人

在一項評估年齡的影響 1mg 及 2.5mg 口服 Rivastigmine 藥物動力學的研究顯示，在服用 1mg 的 Rivastigmine 後，老年病人 (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 類代謝物的血漿濃度影響不大。然而，多項探討 50 至 92 歲阿滋海默氏病人的研究，並未顯示 Rivastigmine 的生物利用度會隨年齡而改變。

腎臟損害病人

報告顯示，給予 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 $\geq$ 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 類代謝物的整體血漿濃度 (AUC) 增加了大約 50%。Rivastigmine 的清除率為 1.7 L/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「用法用量」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「用法用量」及「注意事項」章節)。

【臨床研究】

阿滋海默氏病的失智症臨床研究

從許多阿滋海默氏病研究中顯示：與安慰劑相比，Exelon 有較優異的效果。主要證據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 Exelon 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：對病人作能力表現的評分，以評斷阿滋海默氏病人之認知力，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 漸進退化量表：由照護者對病人日常的生活能力做一個評估，例如上厕所、洗澡、吃飯、穿著及購物等能力。

研究的結果顯示，Exelon 療效開始發揮作用在第 12 週，而且療效可以維持至 6 個月的治療期間了。病人以 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退化。Exelon 的療效經過這些測驗 (如 ADAS-Cog 在第 26 週時顯示與安慰劑無異 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 Exelon 6-12mg，26 週後病人對於 ADAS-Cog 的一些其他所有的測驗 (如觀念應用、自我定向、知識的測驗、字彙的記憶、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% 顯著改善的項目，包括字彙記憶能力、執行力、激動、悲傷、哭泣、錯覺妄想、幻覺、焦慮及不當的舉動、威脅及/或暴力攻擊等。

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 6mg Exelon 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、安慰劑對照設計的隨機試驗，及其 24 週的開放性延伸試驗，已經證實 rivastigmine 對帕金森氏症之失智症的療效。記錄病人的簡易心智測驗分數 (MMSE) 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-醫師評估-患者評估印象的改變)。

表四 帕金森氏症之失智症

	ADAS-cog		ADCS-CGIC	
	Exelon 組 mean $\pm$ SD (n=329)	安慰劑組 mean $\pm$ SD (n=161)	Exelon 組 mean $\pm$ SD (n=329)	安慰劑組 mean $\pm$ SD (n=161)
ITT + RDO 族群				
基值	23.8 $\pm$ 10.2	24.3 $\pm$ 10.5	n/a	n/a
第 24 週	2.1 $\pm$ 8.2	-0.7 $\pm$ 7.5	3.8 $\pm$ 1.4	4.3 $\pm$ 1.5
p 值	<0.001 ¹		0.007 ²	
ITT + LOCF 族群				
基值	24.0 $\pm$ 10.3	24.5 $\pm$ 10.6	n/a	n/a
第 24 週	2.5 $\pm$ 8.4	-0.8 $\pm$ 7.5	3.7 $\pm$ 1.4	4.3 $\pm$ 1.5
p 值	<0.001 ¹		<0.001 ²	

¹ANCOVA，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 法做個別分析。

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

【非臨床安全性資料】

急性毒性

小鼠的口服 LD₅₀ 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 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 Exelon 對中樞與周邊神經系統有顯著的刺激作用。各種劑量的 rivastigmine 的生命忍受度均不同，其中狗最敏感。雖然副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。於體外染色體畸變分析中，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畸變測試中沒有基因測試的相關證據，因此該體外試驗結果可能是偽陽性反應。此外於生物體外試驗中，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

在小鼠於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 (12 mg/天) 膠囊及皮膚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（見“育齡婦女、懷孕、哺乳及生育力”章節）。

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】

3.0 / 6.0mg 膠囊

Gelatin; iron oxide red (E172) ; iron oxide yellow (E172) ; magnesium stearate; methylhydroxypropylcellulose; microcrystalline cellulose; silica colloid anhydrous; titanium dioxide (E171) .

1.5mg 膠囊

Gelatin; iron oxide yellow (E172) ; magnesium stearate; methylhydroxypropylcellulose; microcrystalline cellulose; silica colloid anhydrous; titanium dioxide (E171) .

4.5mg 膠囊

Gelatin; iron oxide red (E172) ; iron oxide yellow (E172) ; magnesium stearate; methylhydroxypropylcellulose; microcrystalline cellulose; silica colloid anhydrous; titanium dioxide (E171) .

【不相容性】

無。

【儲存】

30°C 以下儲存。超過外盒包裝標示的有效期限後不可使用。

【使用操作指示】

注意：不要放在小孩可取得及可看見之處。

【包裝】

4-1000 顆玻璃瓶裝、鋁箔盒裝。

製造廠： Siegfried Barbera, S.L.

廠址： Ronda Santa. María, 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain

總商： 台灣諾華股份有限公司

地址： 台北市中山區民生東路三段 2 號 8 樓

Information issued : 04-Mar-2016

TW1-300321