

NOVARTIS

衛署藥輸字第025234號

憶思能穿皮貼片5 Exelon® Patch 5

憶思能穿皮貼片10 Exelon® Patch 10

衛署藥輸字第026029號

【適應症】

輕度至中度阿茲海默氏病之失智症。

【用法用量】
本藥須由醫師處方使用。

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
4.6 mg/24 hours	9mg	5cm ²
9.5 mg/24 hours	18 mg	10 cm ²

以4.6 mg/24 h (Exelon Patch 5，一天一片)作為起始治療劑量，若耐受性良好且治療情況穩定達四週以上時，醫師可調整劑量為9.5 mg/24 h (Exelon Patch 10，一天一片)。

由膠囊或口服溶液轉換成貼片
已經以 3mg 膠囊一天兩次治療，若耐受性良好且治療情況穩定達四週以上時，可轉換為 Exelon Patch 5 cm²一天一片。於穩定之口服 6mg 膠囊一天兩次治療劑量下，可轉換為 Exelon Patch 10 cm²一天一片。

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，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。告知病人或照護者在服用最後一劑口服劑量後，隔天開始使用第一片貼片。

用法

Exelon Patch 僅供貼於完整的皮膚上經皮吸收使用。

- (a) 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。
- (b) Exelon Patch 每天一次
 - 貼於清潔、乾燥、無毛髮、完整健康的皮膚上，確實向下壓平 30 秒直至貼片邊緣都粘牢。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。
 - 貼片不可粘貼於剛擦了乳霜、乳液、或粉末的皮膚上。
- (c) 貼片不應貼於發紅、受刺激或創傷的皮膚。
- (d) 每 24 小時應更換新的貼片。告知病人每一次只能貼一片貼片（在貼新的貼片前，應先將前一天的貼片撕下來）（見“警語及注意事項”和“過量”）。若貼片掉落或忘記貼了，立刻貼上新的貼片，然後在隔天給藥的時間更換貼片。
- (e) 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），仍建議每天變換不同的部位粘貼，以避免對皮膚產生刺激性。相同的點於 14 天內不可再貼新的貼片。
- (f) 貼片於洗澡及酷熱的天氣等情況下仍可繼續使用，但應避免長時間曝露於外部熱源（external heat sources）例如過度日照、三溫暖、日光浴。
- (g) 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。
- (h) 撕除貼片後，請用肥皂及清水將手洗淨，如果處理貼片後，手觸碰到眼睛或是眼睛發紅，請立刻用大量的清水沖洗，如果症狀未改善，請尋求醫師協助。

特殊族群使用劑量

肝功能不全

輕度肝功能不全（Child-Pugh 5-6 分）和中度肝功能不全（Child-Pugh 7-9 分）的病人，考慮使用 Exelon Patch 5 為維持劑量（見“使用於特殊族群”和“臨床藥理學”）。

臨床上一明顯肝功能不全的病人，可能會經歷較多的不良反應。劑量的調升，需密切追蹤個別病人的耐受度。目前沒有對於嚴重肝功能不全病人的研究，調升劑量時，需特別留意這些病人的狀況（請看警語及使用注意事項與藥物動力學章節）。

體重較輕者
體重低於 50 公斤的病人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。由於 rivastigmine 的血中濃度會因體重而有所差異（見“使用於特殊族群”和“臨床藥理學”），體重較輕的病人（<50 kg）應小心調整劑量和監測，以免產生毒性（例如嚴重噁心、嘔吐），若發生這些毒性時，考慮調降維持劑量至 Exelon Patch 5。

- 【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，標示字樣如下：
- Exelon Patch 5 標示“AMCX”字樣
- Exelon Patch 10 標示“BHDI”字樣
劑量
表 1 已列出每片貼片 rivastigmine 的含量及釋出藥量。
• 每片 5 cm² 貼片含有 Rivastigmine 9 mg，體內釋放速率 4.6mg/24 小時。
• 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具敏感性（見“藥品特性”）。
過去曾出現貼部位反應病人，疑似對 rivastigmine 穿皮貼片具過敏性接

觸性皮膚炎（見“警語及使用注意事項－皮膚反應”）。全身性皮膚反應的個案報告敘述於上市後經驗（見“副作用”）。

【警語及使用注意事項】

本品 (Exelon Patch 10) 於日本之臨床試驗顯示，Exelon Patch 10 cm² 組第 24 週 ADAS-COG 變化值與安慰劑組僅差 1.2 分（詳見 Exelon Patch 的日本 24 週臨床試驗段落），並可能造成噁心、嘔吐、腹瀉、混亂、體重減輕等等不良反應。故使用本品請隨時評估對每一病人之利弊得失，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（見“用法用量”）。

胃腸道不良反應

Exelon Patch（rivastigmine 穿皮貼片）可能造成胃腸道不良反應，包括噁心、嘔吐、腹瀉、厭食/食慾減退及體重減輕。噁吐、腹瀉時間過久可能造成脫水及後續嚴重後果。這些不良反應的發生率和嚴重性與使用的劑量有關（見“副作用”）。因此，病人應從低劑量開始治療。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，以降低發生嚴重嘔吐的可能性及其潛在的嚴重後果。曾有上市後報告發現一名病人於停止治療 8 週後，因以不恰當的口服 rivastigmine 劑量重新開始治療，而發生嚴重嘔吐伴有食道破裂。
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，照護者應監測病人的胃腸道不良反應，若發生時，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。

具有增加膽鹼作用所引發之其他不良反應

神經症狀

錐體外症狀：如同其他的擬膽鹼作用劑，rivastigmine 可能增加或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。

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茲海默氏症的症狀。

消化性潰瘍/胃腸道出血

乙醯膽鹼酯酶抑制劑（包括 rivastigmine）可能會增加膽鹼的作用而導致胃酸分泌增加，應嚴密監測病人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人，例如曾有潰瘍病史或正在服用非類固醇類消炎藥（NSAIDs）的病人。Rivastigmine 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

Rivastigmine 是乙醯膽鹼酯酶的拮抗劑，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

因 rivastigmine 會增加膽鹼作用，使用 Exelon Patch 會有迷走神經興奮作用（vagotonic effect）而影響心跳（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 rivastigmine 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 rivastigmine 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）。

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) 疾病病史的病人使用 Exelon Patch 時要小心。

對行車駕駛與機械操作能力之影響

由於 rivastigmine 可能增加膽鹼作用而對機械能力的損害。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 治療失智症病人時，治療醫師應定期評估病人駕駛及操作機械能力。

皮膚反應

使用 Exelon 穿皮貼片可能會出現皮膚點貼部位反應，嚴重程度通常為輕度或中度。這些反應本身並不代表出現過敏，然而使用 rivastigmine 穿皮貼片可能會造成過敏性接觸性皮膚炎。

若點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膚炎。這些案例應中斷治療（見“禁忌”一段）。

針對出現點貼部位反應，疑似對 Exelon 穿皮貼片具過敏性接觸性皮膚炎但仍須接受 rivastigmine 治療的病人，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 出現敏感性的病人可能無法使用任何劑型的 rivastigmine。

曾有病人無論透過何種投藥途徑（口服、經皮）使用 rivastigmine，均出現過敏性皮膚過敏性反應的上市後通報個案。這些案例應中斷治療（見“禁忌”一段）。應給予病人與照護者適當的指示。

【副作用】

明顯的胃腸道副作用包括噁心、嘔吐、厭食及體重減輕如下列敘述及仿單中其他章節之敘述（見“警語及使用注意事項”）。

臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在許多不同的條件下進行，無法直接比較不同臨床試驗觀察到的藥物不良反應率，且可能不代表實務中所觀察到的比率。

在全球多項臨床試驗中，共有 2348 名阿茲海默氏病人已使用 Exelon Patch。其中，有 1954 名病人已接受治療至少 12 週，有 1643 名病人已接受治療至少 24 週，而有 847 名病人則已接受治療至少 48 週。

24 週國際性安慰劑對照試驗（試驗 1）

最常見的副作用：於 Exelon Patch 試驗 1 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 治療組病人的不良反應發生率至少 5%，且大於安慰劑組發生率。這些副作用都與劑量有關。

停藥率：在試驗 1 中，共有 1195 名病人接受隨機分配治療。Exelon Patch 10、Exelon capsules 6 mg BID 及安慰劑組因副作用而停止治療的比例分別為 9.6%、8.1% 及 6.0%。

在 Exelon Patch 治療組中，病人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人比例，Exelon Patch 10 組為 0.7%，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人比例，Exelon Patch 10 組為 0%，Exelon capsules 6 mg BID 組為 2.0% 及安慰劑組為 0.3%。

發生率 ≥2% 的副作用：表 2 所列的副作用，為試驗 1 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。未經核准的 Exelon Patch 20 組的胃腸道不良反應發生率高於 Exelon Patch 10 組。

表 2：試驗 1 中發生率 ≥2% 且高於安慰劑組的不良反應

	Exelon Patch 10 (9.5mg/24h) n (%)	Exelon Patch 20 (17.4mg/24h) n (%)	Exelon capsules 6mg BID n (%)	安慰劑組 n (%)
試驗病人總數	291	303	294	302
發生不良反應病人總數(%)	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)
虛疲	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)

*嚴重嘔吐：Exelon Patch 10 組為 0%，Exelon Patch 20 組為 1%，Exelon capsules 6 mg BID 組為 1% 及安慰劑組為 0%。

**表 2 列出的體重減輕資料是來自於臨床觀察，以及一或病人或照護者所通報的不良事件。整個臨床試驗期間，也於事先指定的時間點監測體重。在接受 Exelon Patch 10 治療的病人中，體重相較於基值減輕 7% 以上的比例為 8%，接受 Exelon Patch 20 治療的病人此比例為 12%，而接受 Exelon capsules 最高劑量達每日兩次 6 mg 的病人此比例為 11%，安慰劑組的病人比例則為 6%。目前尚不清楚體重減輕與本藥品相關的厭食、噁心、嘔吐與腹瀉有多少關聯。

24 週試驗中的給藥部位反應（試驗 1）

由於每項試驗中收集資料的方式有別，故無法直接比較安慰劑對照與有效藥物對照臨床試驗中通報發生的給藥部位反應比例。

試驗 1 中，除不符合嚴重不良事件的條件，否則皮膚刺激的病例另以主持人評定的相關量表列出，而不納入不良事件中。Exelon Patch 組病人的皮膚刺激病例多屬於輕微程度或並不嚴重，且經評定後屬於嚴重的比例 ≤2.2%，而安慰劑貼片組的該比例為 ≤1.0%。通報的皮膚反應如下：給藥部位反應、給藥部位皮膚炎與給藥部位刺激。

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藥部位紅斑，用藥部位瘙癢、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 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%。

表 3：發生頻率 ≥3% 的不良事件

	安慰劑 N=286 n (%)	Exelon Patch 5 N=282 n (%)	Exelon Patch 10 N=287 n (%)
選定名詞	222(77.6)	243(86.2)	248(86.4)
總數			
用藥部位紅斑	55(19.2)	106(37.6)	113(39.4)
用藥部位瘙癢	61(21.3)	92(32.6)	100(34.8)
接觸性皮膚炎	40(14.0)	69(24.5)	68(23.7)
鼻咽喉	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)	2(0.7)	8(2.8)
背痛		10(3.5)	1(0.4)	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)	2(0.7)

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% 病人使用到最高劑量 6 mg BID）。

臨床試驗中所發生的其他副作用

下述發生頻率為 2348 名病人在北美、歐洲、拉丁美洲、亞洲及日本所執行的三項對照設計及四項開放設計的臨床試驗中使用 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。
約有 0.1% 病人發生的副作用都包括在內，除非是先前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**—至少有一 1/100 的病人發生；**不常見**— 1/100 至 1/1000 的病人發生。這些副作用並不一定和 Exelon Patch 的治療有關，且大部份的發生率和對照試驗中安慰劑組類似。

心臟疾患：

不常見：心跳徐緩、心房纖維顫動、房室傳導阻斷、心律不整、上室性期外收缩

耳及迷路疾患：

不常見：耳鳴

眼部疾患：

不常見：視力模糊

胃腸道系統：

常見：便秘、胃炎

不常見：胃食道逆流、血便、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：胸痛

外傷、中毒及處置上的併發症：

不常見：髖骨骨折

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：脫水

不常見：低血鉀症、低血鈉症

神經系統疾患：

不常見：偏頭痛

精神上疾患：

不常見：幻覺、妄想

呼吸道、胸膈及中膈疾患：

不常見：呼吸困難、支氣管痙攣

皮膚及皮下異常：

常見：瘙癢

不常見：發紅、濕疹、皮膚炎、紅疹、皮膚潰瘍

血管疾患：

不常見：低血壓、腦中風

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素關係。

罕見報告：高血壓、使用部位過敏、瘙癢、起疹、紅斑、蕁麻疹、起水腫、過敏性皮膚炎。

極罕見報告：心悸過速、房室性阻斷、心房纖維性顫動、胰臟炎、跌倒、癲癇發作。帕金森氏症病人使用 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、躁躁不安、病實症候群、肝功能檢測異常、擴散性皮膚過敏性反應、過敏性皮膚炎（擴散性）、錐體外症狀、震顫、惡夢。

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】

擬膽鹼及抗膽鹼藥物

Rivastigmine 可能會增加其他擬膽鹼作用劑的膽鹼作用。Rivastigmine 也可能會干擾抗膽鹼藥物的作用（例如：oxybutynin, tolterodine）。除非臨床上有需要，否則應避免將 rivastigmine 併用具有這類藥理作用的藥物。

Metoclopramide

考量錐體外症狀增加的可能性，不建議 metoclopramide 與 rivastigmine 同時併用。

Beta-blockers

EXELON 與 beta-blockers 併用，可能增加心博徐緩導致的昏厥，尤其是心臟選擇性的 beta-blockers（包括 atenolol）。當有心博徐緩的徵兆發生，包括昏厥，不建議與 beta-blockers 併用。

與尼古丁的交互作用

族群藥物動力學分析顯示，尼古丁會增加口服 rivastigmine 膠囊 12 mg/day，阿茲海默氏症病人的 rivastigmine 清除率約 23%（抽菸者 n=75 位，未抽菸者 649 位）。

【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。未於動物進行皮膚給藥的生殖試驗。於懷孕大鼠及兔子進行的口服生殖試驗，顯示無致畸胎性。於大鼠試驗發現胎兒的體重稍微下降，一般在此劑量下會有些母體毒性。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。在懷孕動物中，rivastigmine 及 / 或其代謝物會穿過胎盤。未知是否會發生在人類。

可能懷孕的婦女

尚無 rivastigmine 對於可能懷孕婦女的影響的資訊。

哺乳

於大鼠口服投予 rivastigmine 後，rivastigmine 與其代謝物會分泌至乳汁當中，在乳汁中的 rivastigmine 及其代謝物的濃度約為母體血漿濃度的二倍。Exelon 會不會被分泌至人類的乳汁中，並不清楚。因為許多藥物會分泌到人類的乳汁中，且因為 Exelon Patch 對吸乳的嬰兒可能造成嚴重不良反應，故應考量藥物對母親的重要性，決定是否停止哺乳或停用藥物。

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

腎功能不全
Exelon 貼片並未對腎功能不全病人進行研究，根據族群分析結果，肌酐酶清除並未對 rivastigmine 或其代謝物產生明顯的作用。腎功能不全病人無需調整劑量。

肝功能不全
Exelon 貼片並未對肝功能不全病人進行研究。重複口服投予 6mg BID、rivastigmine 的平均清除率，輕度肝功能不全（n=7，Child-Pugh 分數 5-6）及中度肝功能不全（n=3，Child-Pugh 分數 7-9）的病人（切片檢查，肝硬化）較健康受試者（n=10）低 65%（見“用法用量”和“使用於特殊族群”）。

體重
於阿滋海默氏病人者中，觀察在穩定狀態（rivastigmine 和代謝物 NAP226-90）的藥物曝露量和體重之間的關係，發現體重較輕者的曝露量較高。與體重 65 公斤的病人比較，體重 35 公斤病人於穩定狀態的 rivastigmine 的血中濃度約為 2 倍，而體重 100 公斤的病人則約為一半（見“用法用量”）。

年齡
以 Exelon Patch 治療阿滋海默氏病人時，年齡不影響 rivastigmine 的曝露量。性別或人種

Exelon 貼片無特別針對性別及人種的影響所作的藥物動力學研究，但在一項口服 rivastigmine 族群藥物動力學分析中顯示性別（277 名男性及 348 名女性）及人種（575 名白人，34 名黑人，4 名亞洲人及 12 名其他人種）不會影響藥品的清除率。在 Exelon Patch 的藥物動力學資料分析亦得到類似的結果。

吸菸
族群藥物動力學分析顯示尼古丁會增加口服 rivastigmine 清除率約 23%（75 名吸菸者及 549 名非吸菸者）。

藥物交互作用試驗

Exelon 貼片並未執行特別的交互作用試驗，以下提及之資訊是來自於口服 rivastigmine 的研究。

Rivastigmine 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，可預期與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、CYP3A4/5、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C8、CYP2C19 或 CYP2B6。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 rivastigmine 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 名病人資料所作的族群藥物動力學分析，顯示口服 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（n=177），抗心絞痛藥（n=35），及抗組織胺藥（n=15），對 rivastigmine 的藥物動力學並不會改變。

【臨床前毒性資料】

致毒性、致突變性及生殖毒性

致毒性

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

於小鼠皮膚給藥進行的致毒性試驗中，投予 0.075 mg base/kg/day 的劑量，未發現 rivastigmine 有致毒性。試驗中使用劑量的平均血漿曝露量（AUC ∞）相當於阿滋海默氏疾病病人臨床劑量（Exelon Patch 10 貼片核准後）的 0.3-0.4 倍。

致突變性

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。在下列三項體外試驗中未發現 rivastigmine 有基因毒性；體外艾氏細菌逆突變試驗（the Ames test）；體外 HGPRT 基因突變試驗和小鼠體內微核試驗。

生殖毒性

未針對皮膚投予 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。

使用部位的耐受性

在有些皮膚毒性測試中，實驗室動物（包括對照組）的皮膚有觀察到輕度的刺激反應。這顯示 Exelon patches 誘發病人輕度紅腫的潛在性。在兔子的試驗中，確認 rivastigmine 有引起輕度眼睛/黏膜刺激的潛在性（請見用法用量章節的用法）。

【臨床試驗資料】

Exelon Patch 可用於治療阿滋海默氏病失智症，是依據下列臨床試驗的結果：三項以阿滋海默氏病人進行的具對照組設計的臨床試驗（試驗 1 和二項日本試驗）加上三項以口服 rivastigmine 用於治療阿滋海默氏症病人的具對照組設計的臨床試驗（參閱口服 rivastigmine 的仿單內容）。

以 **Exelon Patch 治療阿滋海默氏病失智症的跨國性 24 週臨床試驗（試驗 1）** 這是一項以阿滋海默氏病人進行的隨機、雙盲、雙虛擬臨床試驗，阿滋海默氏病是依 NINCDS-ADRDA 及 DSM-IV 診斷，且簡易心智測驗（Mini-Mental Status Examination；MMSE）分數 ≥ 10 及 ≤ 20 分。參加試驗的病人年齡範圍從 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

試驗中以雙重的方式來評估 Exelon Patch 的療效：評估認知功能的改變及整體臨床的效果。

以阿滋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，這方法在阿滋海默氏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（阿滋海默症合作研究-臨床總體改變量表）來評估。ADCS-CGIC 是 CIBIC-Plus（Clinican’s Interview-Based Impression Of Change-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

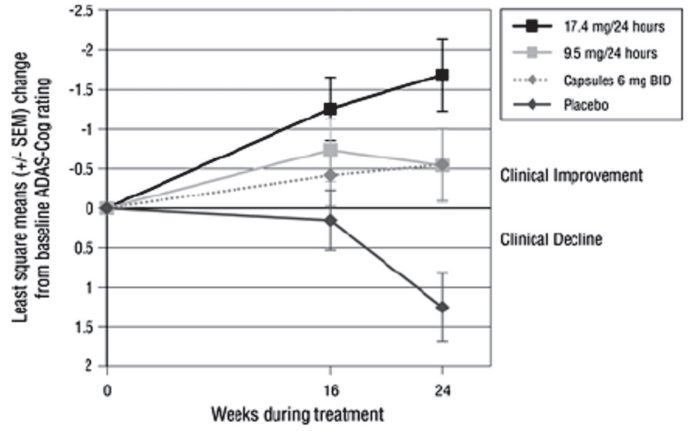
在這項臨床試驗中，1195 名病人隨機分配至下列四組中的一組：Exelon Patch 10 (9.5 mg/24h) 組、Exelon Patch 20 (17.4 mg/24h) 組、Exelon 膠囊（劑量 6mg BID）組或安慰劑組。此 24 週的試驗，前 16 週為劑量調整期，後 8 週為維持劑量期。分配到

藥品治療組的病人，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 (9.5 mg/24h)、Exelon Patch 20 (17.4 mg/24h) 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。雖然此評估指標結果顯示 Exelon Patch 20 (17.4 mg/24h) 相較於 Exelon Patch 10 (9.5 mg/24h) 表現稍佳，惟在另一評估指標 ADCS-CGIC，整體評估結果兩組的差異不具意義（見圖 4）。

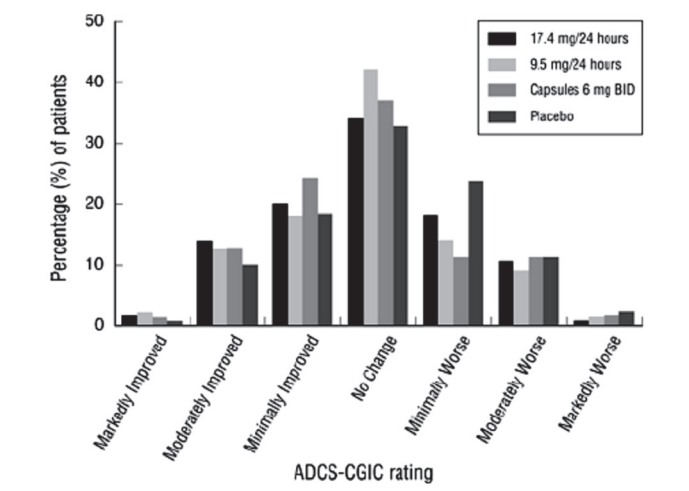
圖 3：試驗 1 中病人的 ADAS-Cog 分數於每個時間點與基值比較的改變值



ADCS-CGIC

圖 4 為所有四組病人 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。各個 Exelon 組和安慰劑組的差異具統計意義。

圖 4：試驗 1 中完成試驗的病人 ADCS-CGIC 分數分佈情形



Exelon Patch 的日本 24 週安慰劑對照臨床試驗（日本試驗）

第 24 週相較於基期值的平均變化量，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 組的差異具統計顯著性（p = 0.005；共變數分析）。

	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)
改變值 ^{b)} (第 24 週 – 基值)	平均值 (SD) 1.3 (5.07)	0.5 (4.96)	0.1 (5.04)
各組間差異	LSmean (SE) ^{c)} 1.3 (0.31)	0.5 (0.31)	0.1 (0.30)
(Exelon – 安慰劑)	95% CI ^{d)} -	(-1.7 to 0.0)	(-2.1 to -0.4)
p 值	-	0.063	0.005

N：有效評估病例數

SD：標準偏差 SE：標準誤差 LSmean：最小平方估計

a) 有效評估病例：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，係以治療組別為因子，ADAS-J cog 基期為共變數的共變數分析模型來估計。

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差異（p = 0.067、Wilcoxon 排序和檢定）。

表 5：日本試驗各組治療 24 週時的 CIBIC Plus-J 比較

	安慰劑 N=268	Exelon Patch 5 N=269	Exelon Patch 10 N=273
有效評估病例數 ^{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：有效評估病例數

SD：標準差 a) 有效評估病例：有接受基期後評估的受試者

b) % 係以有效評估病例數為分母算出

Exelon Patch 的日本 24 週比較不同治療劑量的臨床試驗（日本試驗）

治療 24 週的雙盲試驗，比較輕至中度（MMSE：10–20 分）阿滋海默氏症病人以 2 種不同的劑量調整方式治療的耐受性：1-Step（以 Exelon Patch 5 cm² 一天一次為起始劑量，治療 4 週後，調整至 Exelon Patch 10 cm²，維持治療劑量為 Exelon Patch 10cm² 一天一次），和 3-Step（以 Exelon Patch 2.5 cm² 一天一次為起始劑量，接著每 4 週增加 2.5 cm² 劑量，直至調整劑量至 Exelon Patch 10cm² 一天一次）。

因不良事件而停止試驗的發生率

因不良事件而停止治療的發生率，1-Step 組為 15.0%（16/107 受試者），3-Step 組為 18.5%（20/108 受試者）。因不良事件而停止治療，兩組發生率的差異為 -3.6%（95% CI：-17.0, 9.6）。

【包裝儲存及處置】

Exelon Patch 5

每片 5 平方公分貼片含有 9 毫克 rivastigmine base，體內釋放速率為 4.6 毫克 /24 小時。

每盒 30 片裝。

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。

儲存溫度不可超過 30℃。

Exelon Patch 在使用前應密封保存在個別的保护袋中。每個保護袋中放有一片貼片。保護袋材質：紙 /PET/Aluminium foil/Polylacrylnitrile-copolymer

紙 /PET/PE/Aluminium foil/Polyamide

使用過的貼片，應將貼片面朝向對摺壓緊，並小心丟棄。

【醫事人員應告知病人的重要資訊】

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人資訊及用藥指導提供病人參考，並和病人討論。

正確使用的重要性

應告知病人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，例如洗澡或淋浴，可能會有幫助。一次只能貼一片貼片。

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

忘記用藥

告知病人如果忘記用藥時，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。

應告知病人或照護者，如果治療中斷時，聯絡醫師有關重新治療的方法。

貼片的藥量

應告知病人及照護者，貼片使用後，要將貼貼面向內對摺，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。若不慎觸碰到眼睛，或處理完貼片後眼睛變紅，應立刻以大量清水沖洗，若症狀未解除，應尋求醫療協助。

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，包括可能因這些症狀而發生脫水。向病人解釋 Exelon Patch 可能會影響食欲及 / 或體重。告知病人及照護者應觀察否發生副作用，尤其在開始治療或增加劑量時。告知病人和照護者，如果這些副作用持續發生時，應告知醫師。

皮膚反應

告知病人或照護者可能發生過敏性接觸性皮膚炎。應告知病人或照護者，若發生下列情況時，應通知醫師：粘貼部位皮膚反應擴散至貼片範圍以外、更嚴重的局部反應（例如發紅變多、水腫、丘疹、水疱）、及貼片撕下後 48 小時內症狀未明顯改善。

與體酸作用劑藥品併用

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。

【病人資訊】

Exelon 貼片只適用於皮膚

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）

根據 6-12 個月的 Exelon Patch 臨床試驗結果，顯示對認知（包括記憶力，理解溝通、推論能力）及做日常工作有幫助。Exelon Patch 並非對所有的人都有效，有些人以 Exelon Patch 治療後可能會：

- 似乎改善許多
- 有改善或維持原狀
- 有惡化但速度較預期慢
- 未改變病程，然後如預期的惡化

有些病人並未獲益於 Exelon Patch 的治療。Exelon Patch 並不能治癒阿滋海默氏症，

所有的阿滋海默氏症病人的症狀都會隨著時間惡化。Exelon Patch 的穿皮吸收系統會讓 rivastigmine 成份經由皮膚吸收。目前尚不確定 Exelon 貼片對 18 歲以下孩童是否安全或具有療效。哪些人不宜使用 Exelon 貼片？

若有下列情形，不可使用 Exelon Patch：

- 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。

- 曾對 Exelon 貼片治療發生下列皮膚反應：
 - 皮膚反應擴散至 Exelon 貼片範圍之外
 - 曾起水疱、皮膚發紅變多、腫脹
 - 撕下 Exelon 貼片後 48 小時內症狀未好轉

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
- 食欲低落或體重持續減輕
- 以前曾對 rivastigmine（Exelon 貼片的成份）產生皮膚反應
- 其他醫療狀況
- 懷孕或有懷孕的計畫。目前尚不確定 Exelon 貼片的成份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 貼片的成份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是否繼續使用 Exelon 貼片治療或為哺乳而停止使用 Exelon 貼片，不應用 Exelon 貼片且同時哺乳。

請告訴醫護人員您服用的藥物，包括處方藥、非處方藥、維生素及中草藥劑。

特別是您服用以下藥物時，請告知您的醫護人員：

- 治療您的藥物（非固醇類抗炎藥物）
- 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，或某些預防暈車的藥物。
- Metoclopramide，常用作緩解噁心、胃食道逆流、手術或化療後的噁心嘔吐的藥物。

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。

誰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。

- Exelon 貼片有兩種劑量。
- 如有必要，您的醫護人員可能會調整您的劑量。
- 每天 24 小時更換貼片，在貼上新的貼片前，請輕輕撕下舊的 Exelon 貼片。身體貼了多片貼片會使您的藥量累積過多而可能發生危險。
- 每天只貼一片貼片，在下圖所示各區域中擇一貼上一片 Exelon 貼片：
- 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、無毛且無發紅、刺激疼痛、燒傷或割傷的健康皮膚上。
- 避免將 Exelon 貼片貼在會與貼片衣物造成摩擦的身體區域。
- 勿將 Exelon 貼片在塗有乳霜、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。
- Exelon 貼片的設計是在貼上時將藥品運送至身體。若您的 Exelon 貼片在需更換的時間以前掉了，立刻貼上新的貼片，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，亦請勿掉落貼片的貼片再貼回去。
- 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，您可能需要以較低劑量的 rivastigmine 重新開始治療。
- 貼上新的 Exelon 貼片之前，請務必先除下前一天之舊貼片。
- 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，請立刻聯絡您的醫護人員。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。

使用 Exelon 貼片時應避免那些事情？

• 碰觸 Exelon 貼片後不可觸摸眼睛。若不慎觸摸到眼睛或在處理貼片後眼睛發紅，請立刻以大量清水沖洗。症狀若未解除時，尋求醫療協助。

• 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。

• 避免長時間曝露在熱源例如過度日晒、三溫暖、或日光浴室。

Exelon 貼片可能的副作用有那些？

Exelon 貼片可能導致的嚴重副作用包括：

藥物過量。 在同一時間不慎貼上超過一片的貼片，可能會導致住院，或在罕見的狀況下可能會導致死亡。在貼上新的貼片前，先撕下舊的貼片是很重要的。不可在同一時間貼上超過一片貼片。

胃或腸道（小腸）方面的問題，包括：

- 噁心
- 嘔吐
- 腹瀉
- 脫水
- 食欲減低
- 體重減輕
- 胃出血（潰瘍）

皮膚反應。 有些人使用 Exelon 貼片後曾發生過敏性接觸性皮膚炎的嚴重皮膚反應。若您的皮膚反應擴散超出貼片的範圍、或症狀加劇、或撕下貼片後 48 小時內症狀未改善時，請停止使用 Exelon 貼片，並立刻聯絡您的醫師。過敏性接觸性皮膚炎的症狀可能十分強烈，包括：

- o 搔癢、發紅、腫脹、皮膚發熱或敏感

- o 脫皮或起水，且可能會有滲出液體或結痂

- 心臟方面的問題

- 癱瘓

• 動作方面的問題（顫抖）

Exelon 貼片最常見的副作用包括：

- 憂鬱
- 頭暈
- 焦慮
- 眩暈
- 胃痛
- 尿道感染
- 肌肉無力
- 疲憊
- 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，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。

我該如何存放 Exelon 貼片？

- 將 Exelon 貼片存放在 30℃ 以下。

• 準備使用 Exelon 貼片之前，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域。

關於安全與有效使用 Exelon 貼片的一般資訊