

# 久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2203

聯絡人：萬如耘

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 112 年 07 月 12 日

發文字號：字第 11207017 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：新包裝照片/新版仿單

主旨：暉致醫藥藥品 SERMION TABLETS 5MG（適脈旺糖衣錠 5 毫克，衛署藥輸字第 014029 號）－包裝及仿單變更通知。

說明：

一、本公司為暉致醫藥股份有限公司之經銷商。

二、暉致醫藥藥品 SERMION TABLETS 5MG（適脈旺糖衣錠 5 毫克）

變更要點如下：

1.自批號 GY3801 起，藥商地址變更為台北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓。

2.外盒新增 QR code，可連結至 TFDA 網站-藥品許可證。

3.新仿單版本為 CDS 20170616-5。

三、此次變更係依衛生福利部規定自行辦理更新，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司

負責人：傅輝東



新包裝照片-1



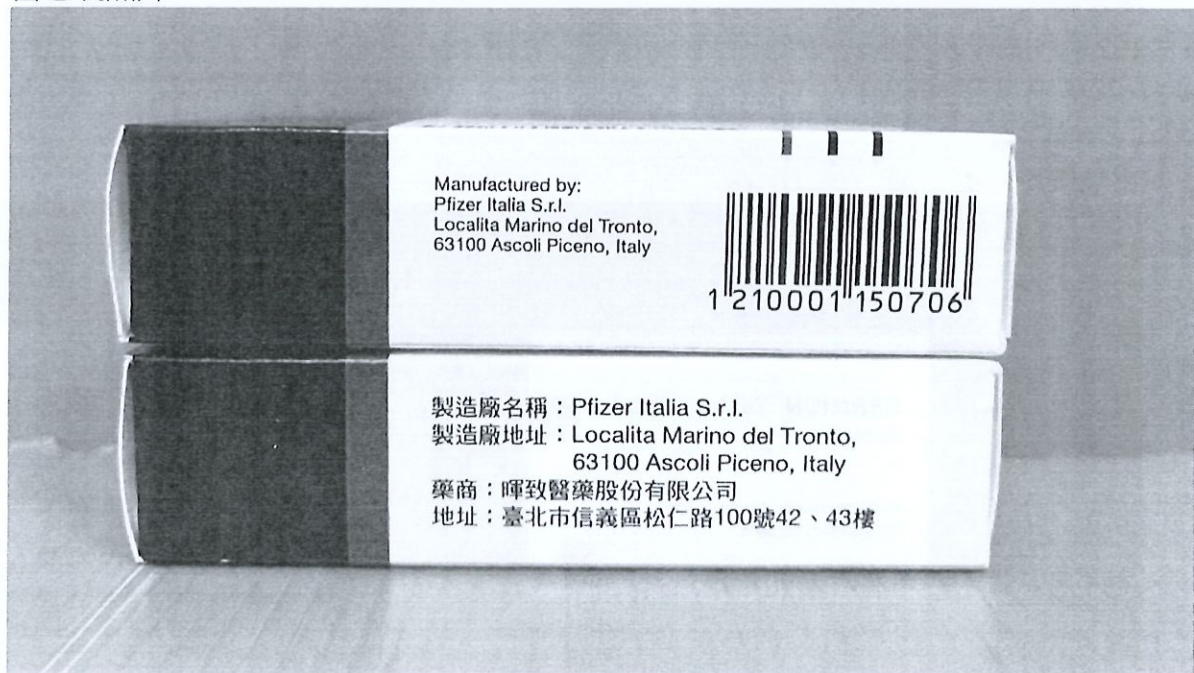
舊包裝照片-1



新包裝照片-2



舊包裝照片-2



新包裝照片-3



舊包裝照片-3



適脈旺® 糖衣錠 5 毫克，10 毫克

Sermion® Tablets 5mg, 10mg

5mg 衛署藥輸字第 014029 號

10mg 衛署藥輸字第 015290 號

本藥須由醫師處方使用

## 1. 品名

適脈旺糖衣錠 5 毫克

適脈旺糖衣錠 10 毫克

## 2. 定性與定量組成

5 毫克 - 每錠含 nicergoline 5 毫克。

10 毫克 - 每錠含 nicergoline 10 毫克。

## 3. 劑型

糖衣錠。

## 4. 臨床特性

### 4.1 適應症

末梢血管循環障礙。

### 4.2 用法用量

每天三次，每次 5-10 毫克。為了促進吸收，應在兩餐之間服用。

本藥劑量，給藥之期間及投與途徑，取決於臨床之病況嚴重程度。在某些特定情況之下，

建議一開始即以注射方式給藥，再以口服給藥維持治療劑量。

在治療一段時間後，而非剛開始治療時，可能會觀察到一些主觀或客觀的效果。

### 4.3 禁忌症

藥用於對此活性物質或萘角鹼，或其他賦形劑過敏者。

最近有心肌梗塞。

急性出血。

姿勢性低血壓。

嚴重的心搏過緩。

### 4.4 特殊警語及注意事項

單一或重複劑量研究顯示，nicergoline 可降低血壓。正常病人和高血壓病人的收縮壓，同時大幅降低舒張壓。這些效果是可變的，因為其他的研究並沒有顯示收縮壓或舒張壓的變化。

使用 nicergoline 的病人應謹慎使用擬交感神經促進劑 ( $\alpha$  和  $\beta$ ) (參閱 4.5 節藥物及其他交互作用)。

當病人有高尿酸血症或曾有痛風之病史和/或併用可能會影響尿酸代謝排除之藥物治療時，應小心使用。(參閱 4.8 節不良反應)

纖維化 (例如：肺部、心臟、心臟瓣膜與腹膜後位) 與使用某些具有血清素 5HT 2 $\beta$  受體促進作用的萘角鹼類有關。

報告發現，使用某些萘角鹼或其衍生物，可能產生癆角中毒的症狀 (包括噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛與周邊血管收縮)。醫師處方此類藥物前，應瞭解萘角過量的徵象與症狀。

### 4.5 藥物及其他交互作用

Nicergoline 和下列藥物一起給藥時應小心謹慎：

**抗高血壓藥物：**Nicergoline 可能增強其作用，Nicergoline 可能增強  $\beta$  阻斷劑對心臟的作用。

**交感神經藥物 ( $\alpha$  和  $\beta$ )：**Nicergoline 可能因其  $\alpha$ -腎上腺素阻斷作用而拮抗擬交感神經藥物的血管收縮作用 (參閱 4.4 節特別警告和使用注意事項)。

**CYP 2D6 代謝藥物：**由於 nicergoline 透過 CYP 2D6 代謝，因此不能排除與相同代謝途徑藥物之交互作用。

**抗血小板和抗凝血藥物 (如 acetylsalicylic acid)：**會增強止血作用，因此可能會延長出血。

**影響尿酸代謝藥物：**因為 nicergoline 可能會無症狀地提高血清尿酸值。

### 4.6 生育力、懷孕和哺乳

## 懷孕

Nicergoline 不會造成懷孕老鼠和兔子的生殖毒性。在懷孕婦女的研究尚未進行。就目前的標準的適應症而言，不太可能會使用 nicergoline 於懷孕婦女和哺乳婦女。在懷孕期間，nicergoline 應僅能在對病人的潛在益處大於對胎兒的潛在風險時使用。

## 哺乳

目前還不知道 nicergoline 是否會分泌在人類母乳中。因此，不建議哺乳期間使用 nicergoline。

## 生育力

研究顯示 nicergoline 不影響公鼠生育能力。然而，投予 50 毫克公行/天 nicergoline 降低了雌鼠生育能力（以毫克 / 平方公尺為基準，為最高建議人體劑量 60 毫克/天的 8 倍）（參閱 5.3 節臨床前安全性資料）。

動物研究的發現（高於治療劑量）在病人的臨床應用尚屬未知。

## 4.7 對機車及操作儀器之影響

雖然 Nicergoline 的臨床作用包括警覺性和精神集中度的提高，但其對駕駛和操作機具能力的影響尚未進行具體研究。考量病人的潛在疾病，應謹慎使用。當駕駛車輛或操作機具時，應考量到可能發生偶爾暈眩或嗜睡（參閱 4.8 節不良反應）。

## 4.8 不良反應

下表列出了各標準系統器官分類 (SOC) 的藥物不良反應 (ADR)，(依醫療嚴重度順序遞減排列)。

在器官系統分類中，不良反應列於發生頻率（發生不良反應的病人數量）之後，並且使用下列名稱分類：極常見(>1/10)；常見(>1/100, <1/10)；少見(>1/1000, <1/100)；罕見(>1/10,000, <1/1000)；極罕見(<1/10,000)；未知(由臨床試驗結果無法預估)。

### 藥物不良反應表

系統器官分類	藥物不良反應
精神疾病	少見：躁動、混淆、失眠
神經系統疾病	少見：嗜睡、暈眩、頭痛 未知：感覺熱
血管疾病	少見：低血壓、潮紅
胃腸疾病	常見：腹部不適 少見：腹瀉、噁心、便秘
皮膚及皮下組織疾病	少見：皮疹 未知：搔癢症

### 藥物不良反應表

系統器官分類	藥物不良反應
全身性疾病和給藥部位情況	未知：纖維化
實驗室檢查	少見：血中尿酸升高

## 4.9 劑量

在使用高劑量 nicergoline 時，可能會出現短暫的血壓降低，通常不需要特別治療，平躺數分鐘即足夠。在大腦和心臟嚴重缺血血液供應的例外情況下，最有效地用擬交感神經藥物並連續監測血壓。

## 5. 藥理學特性

### 5.1 藥效學劑量特性

藥物治療的分類：週邊血管舒張劑、ATC C04AE02。

Nicergoline 是一種麥角素衍生物，以非腸胃道方式給予時具有  $\alpha$ -1 腎上腺素阻斷活性。本藥於口服後會快速大量代謝而產生一系列代謝物，可表現出在多種 CNS 方面所觀察到的活性。

口服給藥時，nicergoline 具有多重神經藥理學作用：不僅可提升腦部葡萄糖吸收和消耗，蛋白質和核酸的合成，也可作用於多種神經傳遞系統。

Nicergoline 可提升老化動物的腦部膽鹼功能。在體內試驗中，老化的大鼠接受持續 nicergoline 治療可預防與年齡相關的乙醯膽鹼濃度降低（皮質和紋狀體）和釋放減少（於海馬迴處）。持續口服 nicergoline 治療後，也觀察到 CAT（膽鹼之酪氨酸酶）活性和毒蕈鹼受體密度的增加。此外，nicergoline 也在試管試驗和體內實驗中顯著降低 AChE（乙醯膽鹼酯化酶）活性。在這些實驗中，神經化學作用與行為改善符合一致，例如在迷津測驗中，老化的動物接受持續 nicergoline 治療可顯著近以於年輕動物的反應。

在動物試驗中，nicergoline 也可改善因多種方式（缺氧、電極刺激法(ECT)、果實苦酸）誘發的認知缺陷。口服低劑量 nicergoline 可能透過調節多巴胺受體而增加老化動物的多巴胺轉換，特別是中腦邊緣區。Nicergoline 可改善老化動物之細胞訊息傳遞機制。單次和持續口服治療均可增加基礎和對致劑敏感的酪氨酸轉換。Nicergoline 也可增加鈣依賴性蛋白質激酶 C 同功型酶 (Ca-dependent PKC isoform) 的活性和轉移至細胞

膜區室。這些酵素參與了可溶性 APP (凝粉樣蛋白之前驅蛋白) 的分泌機轉，致使增加其釋放與減少異常的  $\beta$  類凝粉質蛋白生成，相同於人體神經細胞培養中的表現。

由於具有抗氧化作用且透過活化轉錄酵素，在體內試驗和試管實驗模型中，nicergoline 均可防止神經細胞因氧化壓力而死亡，以及避免其發生細胞凋亡。Nicergoline 可降低老化而減少的神經元一氧化氮合成酶 (Nitric Oxide Synthase, nNOS) 信使核糖核酸 (mRNA) 表現，進而可能改善認知功能。

#### 臨床經驗：

曾對於年輕和老年志願者以及患有認知疾病的老年病人，使用電腦化 EEG 技術進行人體藥效學試驗。Nicergoline 對於缺氧的老年病人和年輕成人具有使 EEG 正常化的作用，即增加  $\alpha$  和  $\beta$  活性，且減少  $\delta$  和  $\theta$  活性 (波形變化)。給予 nicergoline 持續治療 (2-6 個月) 後，在多種來源的輕度至中度失智 (SDAT 和 MID) 病人身上觀察到事件關聯電位和誘發反應的正向變化，且這些變化與臨床症狀的改善相關。

依據上述資料，nicergoline 可廣泛調節與失智症相關的細胞和分子機轉。在一項雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，超過 1500 位失智症 (阿茲海默型、血管型和混合型失智症) 病人每天接受 nicergoline 60 mg 或安慰劑。在長期 nicergoline 治療後，觀察到與失智症相關的認知和行為臨床表現出持續改善。此項改變可在治療 2 個月後觀察到，且在一年治療期間維持穩定。

#### 5.2 藥物動力學特性

##### 吸收

Nicergoline 在口服給藥後可快速且幾乎完全地吸收。健康志願者給予低劑量 (4-5 mg) 放射性 H<sup>3</sup> 標記 nicergoline 時，在給藥後 1.5 小時觀察到最高血清放射性。然而，健康志願者口服治療劑量 (30 mg) 的 C<sup>14</sup> 標記 nicergoline 時，在給藥後 3 小時顯示最高血清放射性。

健康志願者口服 nicergoline (15 mg) 後，主要活性代謝物 MDL 和次要活性代謝物 MMDL 的血漿放射性由線下面積 (AUC) 分別為總放射活性的 81% 和 6%。給予單一劑量或多重劑量的 30 mg 錠劑後，MDL 於給藥後約 3-5 小時達到最高血漿濃度。給予單一劑量 30 mg 錠劑後，MMDL 大致於給藥後約 0.5 到 1 小時達到最高血漿濃度。

由於 nicergoline 會進行首渡代謝，口服後的絕對生物利用率約為給藥劑量的 5%。

依據主要代謝物 MDL 的測量資料，健康志願者口服 nicergoline 30-60 mg 後表現出線性藥物動力學反應。

口服單劑 nicergoline 30 mg 錠劑時，未觀察到食物對於 MDL 和 MMDL 的藥物動力學相關作用。

##### 分布

依據血漿放射活性的短分布期，顯示 nicergoline 可快速廣泛地分布至組織。中央腔室的 nicergoline 分布體積 (依據將劑量除以靜脈給予標稱劑量 2 mg 後第一次 PK 採樣時間的 nicergoline 血漿濃度的略估計) 相當高 (224L)，可能反映出 nicergoline 會分布至血球和/或組織內。

Nicergoline 會大量結合至人體血漿蛋白，與  $\alpha$  酸性糖蛋白的親和力高於血漿白蛋白 4 倍。當 nicergoline 的濃度自 1 ug/mL 升高至 500 ug/mL 時，結合百分比相對固定。在濃度範圍 50 - 200 ng/mL 時，nicergoline 的兩種代謝物 MDL 和 MMDL 分別均表現出 14.7% 和 34.7% 的低蛋白質結合率。

##### 代謝和排除

尿液排除為主要排除途徑。在給藥後 120 小時內，平均放射性標記 nicergoline 總劑量的 82% 會透過腎臟排除，10% 會透過糞便排除。Nicergoline 會大量代謝，其主要代謝途徑為透過水解酶，產生 MMDL，隨後透過去甲基化作用形成 MDL。去甲基化作用是透過同功酶 CYP2D6 的催化作用進行。因此，具有細胞色素 CYP2D6 基因缺陷受試者的 nicergoline 及其代謝物的藥物動力學會受到影響。所形成的活性代謝物 (MMDL 和 MDL) 會與葡萄糖苷進行共軛。口服 15 mg 劑量後，主要代謝物 MDL 佔總劑量的 51% 與尿中放射活性的 76%。MDL 的末端半衰期平均值範圍約為 11-20 小時。

##### 特殊族群

曾對於輕度 (Clcr 60-80 mL/min)、中度 (Clcr 30-50 mL/min) 和重度 (Clcr 10-25 mL/min) 腎功能損傷病人評估腎功能損傷對於 nicergoline 藥物動力學的作用。在輕度 (n=5)、中度 (n=5) 和重度 (n=4) 腎功能損傷病人中，觀察到口服 nicergoline 30 mg 後 120 小時內 MDL 尿中排除量的顯著差異 (分別佔總劑量的 38.1%、42.6% 和 25.7%)；MMDL 的對應值則分別為 1.7、0.6 和 0.2%。重度腎功能損傷病人的尿中 MDL 排除顯著低於其他二組。此外，相較於另一項試驗中接受 30mg 錠劑的腎功能正常受試者，輕度、中度和重度腎功能損傷病人在 MDL 尿液排除 (0-72 小時) 方面顯示平均減少 32%、32% 和 59%。

尚未研究肝功能損傷病人的 niceorgoline 藥物動力學。

尚未研究兒童的 niceorgoline 藥物動力學。

目前尚未充分研究年齡（老年）對於 niceorgoline 藥物動力學的影響。

### **5.3 臨床前安全性資料**

尚未進行 niceorgoline 之致癌性研究。根據安全性藥理學試驗、重複劑量毒性試驗、基因毒性試驗與胚胎-胎兒、及週產期前後的發育試驗，這些非臨床資料顯示 niceorgoline 對人體無特殊危害。在劑量最高給予 50 毫克/公斤體重/天的生殖研究中，niceorgoline 對公鼠生育力沒有影響（以毫克/平方公尺為基準，為最高建議人體劑量 60 毫克/天的 8 倍）。給予母鼠 50 毫克/公斤體重/天則會明顯降低懷孕成功率，在孕期第 13 天剖腹、黃體數、著床數與胚胎數明顯較少。然而，此研究中對經 niceorgoline 治療之母鼠生出的子代沒有影響。

## **6. 藥劑學特性**

### **6.1 賦形劑清單**

Microcrystalline cellulose, Dihydrated dibasic calcium phosphate, Sodium carboxymethyl cellulose, Magnesium stearate, Gum arabic, Sandarac gum, Rosin, Talc, Magnesium carbonate, Titanium dioxide, Carnauba wax, Sucrose, 5 毫克錠劑含有 Sunset yellow FCF.

### **6.2 儲架期**

貯存於 25°C 以下。

### **6.3 儲存特殊注意事項**

產品應保存於原有包材。

### **6.4 包裝**

通脈旺<sup>®</sup> 糠衣錠 5 毫克：12-1000 粒盒裝。

10 毫克：6-1000 粒盒裝。

版本：CDS 20170616-5

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.

廠址：Localita Marino del Tronto 63100, Ascoli Piceno, Italy

藥商：曜致醫藥股份有限公司

地址：臺北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓