

# “晟德”律莎錠

Rasagiline Tablets “CENTER”

GMP  
衛署藥製字第 057731 號  
G-11772

## 主 成 分：

每錠含有

Rasagiline (mesylate 型式).....1mg

## 適 應 症：

原發性巴金森氏症(Parkinson's disease,PD)。

**用法用量：** 本藥須由醫師處方使用。

做為單一治療藥劑或做為輔助治療藥劑(非合併使用 levodopa)，起始劑量為每日 1mg。

與 Levodopa 合併使用時，不論是否合併其他巴金森氏症治療藥物(如:dopamine agonist, amantadine, anticholinergics)，建議的起始劑量為每日 0.5mg，若患者耐受良好但未達足夠療效，可提高到每日 1mg。

可單獨服用或與食物一同服用。

**老年人：**年長病患服用無需調整藥物劑量。

**小兒族群：**由於缺乏使用的安全性與療效資料，因此不建議小孩與青少年使用 Rasagiline。

**肝功能受損之病患：**Rasagiline 不得使用於重度肝功能受損之病患。Rasagiline 應避免使用於帶有中度肝功能受損之病患。將 Rasagiline 開始投予輕微肝功能不全之病患時，應謹慎使用，假使病患由輕微肝功能受損發展至中度肝功能受損時，應停止使用 Rasagiline。

對於輕度肝功能不全的病患，建議的起始劑量為每日 0.5mg，若臨床反應不佳則可增加至每日 1.0mg。

**腎功能受損之病患：**使用於腎功能受損之病患時，無需調整藥物劑量。

正在服用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 抑制劑之病患：當合併使用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 抑制劑時，病患血中 Rasagiline 濃度會上升至 2 倍之高。因此病患合併使用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 時，應調整每日劑量至 0.5mg Rasagiline。

## 禁 忌：(依文獻記載)

對於主要成分或任何賦形劑過敏者不可使用。

Rasagiline 禁止使用於有重度肝功能損傷之病患。

## Meperidine 和某些特定止痛劑

Rasagiline 禁止與 Meperidine 併服。Meperidine(例如：Demerol 或其他商品名)和 MAO 抑制劑包括選擇性 MAO-B 抑制劑合併使用會引起嚴重副作用。這些副作用通常被形容成「血清素症候群」，嚴重時可能會導致病患死亡。臨床上典型的徵兆與症狀包括了行為上和認知/心理狀態的改變(例如：混淆、輕躁症、幻覺、不安、譫妄、頭痛和昏迷)以及自主神經反應(例如：暈厥、顫抖、發汗、高燒/體溫過高、高血壓、低血壓、心搏過速、噁心、腹瀉)和軀體效應(例如：肌肉僵硬、肌躍症、肌肉痙攣、以腸道抽筋為主的過度反射、震顫)。Rasagiline 與 Meperidine 兩者藥物治療彼此須至少間隔 14 天。

承上述原因，因此 Rasagiline 不可與麻醉劑如 Tramadol、Methadone、Pethidine 和 propoxyphene 一起使用。Rasagiline 與上述藥品治療彼此需間隔至少 14 天。

在上市後，曾有病患因不當服用過量的 Rasagiline(每日服用 4mg)和併用 Tramadol 而產生血清素症候群。

## 其他藥品

Rasagiline 不可與鎮咳藥品 Dextromethorphan 一起服用。曾有報導指出，Dextromethorphan 和單胺氧化酶抑制劑(MAO-I)併服時會造成病患短暫性精神行為異常。Rasagiline 禁止與 St.John's wort 和 Cyclobenzaprine(一種三環肌肉鬆弛劑)合併服用。

## 單胺氧化酶抑制劑(MAO-I)

Rasagiline 不可與任何單胺氧化酶抑制劑合併使用(選擇性或非選擇性皆不可併用)，因為兩者併服會增加其非選擇性單胺氧化酶的抑制性，繼而可能會增加引起病患高血壓風險。因此 Rasagiline 與單胺氧化酶抑制劑兩者藥物治療彼此至少需間隔 14 天。

## 警語及注意事項：(依文獻記載)

### 與抗憂鬱劑合併使用

曾有報導指出抗憂鬱劑(例如：選擇性血清素回收抑制劑-SSRI、血清素-正腎上腺素抑制劑-SNRI、三環抗憂鬱劑、四環抗憂鬱劑、Triazolopyridine 抗憂鬱劑)與下列藥品合併使用會引起如體溫過高等相關中樞神經毒性。

**副作用：**非選擇性單胺氧化酶抑制劑(例如 Phenezine、Tranlycypromine)或選擇性單胺氧化酶-B 型抑制劑(MAO-B Inhibitors)，例如 Selegiline(Eldepryl)和 Rasagiline。抗憂鬱劑與上述藥品合併使用所引起的副作用，通常稱為「血清素症候群」，嚴重時可能導致病患死亡。在上市後期間，目前已有報導出抗憂鬱劑與 Rasagiline 併用會導致非致死性血清症候群的案例。

「血清素症候群」的症狀包括了行為上和認知/心理狀態的改變(例如：混淆、輕躁症、幻覺、不安、譫妄、頭痛和昏迷)以及自主神

經反應(例如：暈厥、顫抖、發汗、高燒/體溫過高、高血壓、低血壓、心搏過速、嘔心、腹瀉)和軀體效應(例如：肌肉僵硬、肌躍症、肌肉痙攣、以腸道抽筋為主的過度反射、震顫)。

依據臨床試驗結果顯示，Rasagiline 禁止與 Fluoxetine 或 Fluvoxamine 合併使用，但可與下列藥品一起服用：

Amitriptyline $\leq$ 50mg/day；Trazodone $\leq$ 100mg/day；Citalopram $\leq$ 20mg/day；Sertraline $\leq$ 100mg/day；Paroxetine $\leq$ 30mg/day。

雖然有針對 Rasagiline 與抗憂鬱劑合併療法進行少人數的臨床試驗(Tricyclics n=115；SSRI n=141)，但該試驗無論是人數或試驗設計劑量皆不足以排除合併使用兩種藥品容易發生不良反應的可能性。此外，由於兩種藥物彼此間的機轉尚未明瞭，因此一般而言 Rasagiline 應避免與抗憂鬱劑合併使用。Rasagiline 與 SSRI、SNRI、三環、四環、或 Triazolopyridine 類抗憂鬱劑的療程之間應至少間隔 14 天以上。由於某些抗憂鬱劑半衰期過長(例如 Fluoxetine 和其活性代謝物)，至少需間隔 5 周(或更久，尤其當病患長期服用 Fluoxetine 或接受高劑量 Fluoxetine 時)，方可使用 Rasagiline 進行治療。

Ciprofloxacin 和其他 CYP1A2 抑制劑

當 Rasagiline 與 Ciprofloxacin 和 CYP1A2 抑制劑合併使用時，Rasagiline 的血中濃度會上升至 2 倍之高。

肝功能受損病患

Rasagiline 會因病患肝功能受損而導致血中濃度上升，輕度肝功能受損(Child-Pugh 值 5-6)血中濃度上升 2 倍；中度肝功能受損(Child-Pugh 值 7-9)血中濃度上升 7 倍；重度肝功能受損(Child-Pugh 值 10-15)血中濃度亦會上升。輕度肝功能受損病患的每日建議劑量為 0.5mg；中度或重度肝功能受損病患不應使用 Rasagiline。當病患從輕微肝功能受損進展至中度肝功能受損時，須馬上停止使用 Rasagiline。

過量使用 Rasagiline(單胺氧化酶抑制劑)對產生高血壓危機的風險

Rasagiline 是單胺氧化酶-B 型抑制劑(MAO-B Inhibitor)，每日建議劑量為 0.5 或 1mg。由於 Rasagiline 會引起高血壓危機和非選擇性單胺氧化酶抑制劑相關副作用，因此 Rasagiline 每日劑量不得超過 1mg(對於患有輕度肝功能受損的病患或正在使用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 抑制劑的病患，每日使用劑量不得超過 0.5mg)。

在服用建議劑量 Rasagiline 的治療期間時，通常不需限制飲食中乾酪胺(Tyramine)的份量。然而某些食物(例如：陳年起士，如斯提爾頓乾酪(Stilton cheese))因其可能含有大量的乾酪胺(Tyramine)(例如>150mg)，導致服用建議劑量的 Rasagiline 的病患經歷通稱為「起士反應」的高血壓危機。因此應建議病患，由於可能引起血壓大幅度上升，因此即使服用建議劑量的 Rasagiline 仍然應避免食用含有大量乾酪胺(Tyramine)(例如：陳年起士)的食品。

當服用超出每日建議劑量的 Rasagiline 後，其對單胺氧化酶-B 型的選擇性抑制力會隨劑量上升而遞減，並呈劑量-效應關係。

在每日投與 1mg Rasagiline，未限制病患 Tyramine 飲食的臨床試驗中並未發現有高血壓危機案例報導。

據上市後資料顯示，有極少數病患在服用建議劑量 Rasagiline 時，因食用未知量且富含 Tyramine 的食物而經歷了高血壓危機。

黑色素瘤

據流行病學試驗顯示，巴金森氏症病患較高機率罹患黑色素瘤(較一般族群高出 2-6 倍)。目前尚不明瞭其原因是由於巴金森氏症或是治療巴金森氏症的藥品所引起。

承上述原因，巴金森氏病患應定期接收合格人員(例如：皮膚科醫師)進行皮膚黑色素瘤的監測。

異動症

當 Rasagiline 作為 Levodopa 治療的輔助劑時，Rasagiline 可能會引起異動症或加重多巴胺副作用而使病患原有異動症副作用程度惡化。(在病患以 0.5mg 或 1mg 的 Rasagiline 作為 Levodopa 的輔助療法時，有 18%的病患會經歷因治療引起突發性異動症；而有 10%接受安慰劑作為 Levodopa 治療輔助劑的病患會經歷異動症的副作用)，降低 Levodopa 的劑量可能可緩和異動症的副作用。

血壓降低和姿勢性/直立式低血壓

在以安慰劑控制，合併 Rasagiline 和 Levodopa 的試驗顯示，有 13.4%的 Rasagiline(1mg/day)組試驗群和 8.5%的安慰劑組試驗群在站直後，會經歷直立式低血壓的副作用，包括收縮壓降低( $\geq$ 30mmHg)和舒張壓降低( $\geq$ 20mmHg)。

以 Rasagiline 1mg 治療時，44%的 Rasagiline 試驗組病患和 33%的安慰劑組試驗群會經歷輕度至中度收縮壓降低( $\geq$ 20mmHg)；

40%的 Rasagiline 試驗組和 33%的安慰劑組試驗群會經歷輕度至中度舒張壓降低( $\geq 10$ mmHg)的副作用；7%的 Rasagiline 試驗組和 3%的安慰劑組試驗群會經歷重度收縮壓降低( $\geq 40$ mmHg)；9%的 Rasagiline 試驗群和 6%的安慰劑組試驗群會經歷重度舒張壓降低( $\geq 20$ mmHg)的副作用。對於接受每日劑量 0.5mg Rasagiline 的病患以及病患本身已患有輕至中度或重度姿勢性低血壓(收縮壓或舒張壓)，亦會增加病患低血壓副作用發生的風險。

據臨床試驗數據指出，姿勢性低血壓的副作用常見於開始 Rasagiline 治療的前 2 個月，然而該副作用會隨時間而緩解。

Rasagiline 亦會些微增加病患在躺下狀態時經歷血壓明顯降低之副作用發生率。

引起治療後低血壓(例如：收縮壓 $< 90$  或舒張壓 $< 50$ mmHg)合併基線血壓明顯下降(例如：收縮壓下降 $> 30$  或舒張壓下降 $> 20$ mmHg)的發生率，Rasagiline 1mg 組為 3.2%，安慰劑組為 1.3%。

當 Rasagiline 每日劑量 1mg，作為單一療法時，並無發現有明顯降低血壓或姿勢性低血壓的副作用。

當 Rasagiline 作為 Levodopa 的輔助療法時，姿勢性低血壓的副作用發生率分別如下：以 0.5mg Rasagiline 為每日治療劑量時，有 6%的病患會經歷姿勢性低血壓的副作用，接受 1mg Rasagiline 為每日劑量的病患則有 9%的發生率，接受安慰劑的病患則有 3%的發生率。僅有一名病患(0.7%)以 Rasagiline 日劑量 1mg 治療時，因姿勢性低血壓的副作用而退出臨床試驗：Rasagiline 0.5mg 試驗群與安慰劑試驗群中並無病患因該副作用退出試驗。

#### 血壓升高

根據以 Rasagiline(1mg/day)與 Levodopa 合併治療的試驗顯示 Rasagiline 會引起病患血壓明顯地上升(例如：收縮壓 $> 180$ mmHg 或舒張壓 $> 100$ mmHg)，Rasagiline 組的發生率為 4%，安慰劑組的發生率則為 3%。

引起治療後高血壓(例如：收縮壓 $> 180$  或舒張壓 $> 100$ mmHg)合併基線血壓明顯上升(例如：收縮壓上升 $> 30$  或舒張壓上升 $> 20$ mmHg)的發生率，Rasagiline 組為 2%，安慰劑組則為 1%。

據以安慰劑組作為對照試驗顯示，以 Rasagiline 作為輔助療法治療時，並無發現血壓升高副作用發生率有明顯增多的趨勢。

與安慰劑組比對之下，以每日投與 Rasagiline 1mg 做為單一療法時，並未發現血壓升高的副作用或導致病患發展成為高血壓的發生率有增多的趨勢。

#### 幻覺/類精神行為異常

在單一療法的試驗中，1.3%接受 Rasagiline 1mg 的病患及 0.7%接受安慰劑療法的病患會經歷幻覺的副作用。在以 Rasagiline 1mg 單藥治療的試驗中，1.3%的病患因副作用引起的幻覺而退出試驗，但安慰劑組則無病患因此退出。

當 Rasagiline 作為 Levodopa 的輔助療法時，病患經歷幻覺副作用的發生率分別如下：Rasagiline 0.5mg/day 組約為 5%；Rasagiline 1mg/day 組為 4%；安慰劑組則為 3%。在 Rasagiline 作為 Levodopa 輔助療法的試驗中，Rasagiline 0.5mg/day 組或 1mg/day 試驗組中有 1%的病患因副作用幻覺而退出試驗，但安慰劑組則無病患因此退出。

應告知病患可能產生幻覺的副作用，若經歷幻覺，病患應告知其相關健康照護者。

若病患有明顯精神疾患者，不建議使用 Rasagiline，因其會增加中樞神經多巴胺的活動而加重病患的精神疾患。此外，由於許多精神疾患的治療藥品會降低中樞神經多巴胺活動，因此會降低 Rasagiline 療效。

據上市後資料顯示，Rasagiline 可能會加重病患的精神行為異常。許多用於治療巴金森氏症的藥品由於增加中樞神經多巴胺活動而導致加重病患的類精神行為異常。以上的精神行為異常會以一種或多種表現方式呈現，包括偏執、精神錯亂、混淆、精神異常、焦慮、妄想和幻覺。

#### 戒斷體溫過高和精神混淆

投與劑量的驟降，突然停藥或換藥而增加中樞神經多巴胺活動會造成複合式抗精神病藥物惡性症候群(症狀如體溫升高、肌肉僵硬、知覺異常、自律神經失調)。

藥物交互作用：(依文獻記載)

## Meperidine

當單胺氧化酶抑制劑(MAO Inhibitor)，包括單胺氧化酶-B 型抑制劑(MAO-B Inhibitor)，與 Meperidine 併用時可能會引起嚴重有時甚至導致病患死亡的副作用發生。

## Pethidine

Pethidine 與單胺氧化酶抑制劑或與另一種 B 型選擇性單胺氧化酶抑制劑(Selective MAOI-B)併服，曾被通報發生嚴重不良反應。因此 Rasagiline 禁止與 Pethidine 併用。

## Dextromethorphan

由於目前已有報導指出 dextromethorphan 與單胺氧化酶抑制劑(MAO Inhibitor)合併使用會造成病患短暫精神或行為異常，因此目前並無設計 Rasagiline 與 dextromethorphan 合併使用的臨床試驗。由於 Rasagiline 的單胺氧化酶抑制性，因此 Rasagiline 不可與 dextromethorphan 一起服用。

## 擬交感神經作用劑

由於擬交感神經作用劑與非選擇性單胺氧化酶抑制劑一起投與會造成病患血壓嚴重升高反應，因此 Rasagiline 並未設計與擬交感神經作用劑合併服用進行臨床試驗。曾有一病例被報導在接受建議劑量的單胺氧化酶-B 型抑制劑(MAO-B Inhibitor)時併用擬交感神經作用劑(ephedrine)而引起高血壓危機。另一案例則是病患接受建議劑量的 Rasagiline 時，使用含有擬交感神經作用劑(tetrahydrozoline)的眼藥水進而引起血壓升高的副作用。

Rasagiline 是一選擇性單胺氧化酶抑制劑，雖然與擬交感神經作用劑合併使用時不常引發高血壓，但仍然不建議與擬交感神經作用劑合併使用。病患應被告知 Rasagiline 不應與任何含有擬交感神經作用劑的藥品一起使用，包括任何鼻用、口服和眼用緩解充血劑以及含擬交感神經作用劑的感冒藥。若有合併使用，則須特別小心。

## 單胺氧化酶抑制劑(MAO Inhibitors)

Rasagiline 不可與任何單胺氧化酶抑制劑一起併服，因為其非選擇性單胺氧化酶抑制活性會增加病患的高血壓危機。

## 抗憂鬱劑

不建議與抗憂鬱劑一起服用(例如：SSRI、SNRI、triazolopyridine、三環或四環抗憂鬱劑)。

## Levodopa/Carbidopa

一針對巴金森氏症病患進行 Levodopa/Carbidopa 與 Rasagiline 藥動學特性的試驗顯示，Rasagiline 與 Levodopa/Carbidopa 合併使用並不太會影響其藥物動力學特性。雖然 levodopa 可能會些微增加 Rasagiline 血中濃度，但影響很小，所以不須調整 Rasagiline 的劑量。但當 Rasagiline 作為 levodopa 治療輔助劑時，可能會引發異動症或加重多巴胺副作用而使病患原有的異動症程度惡化。

## Ciprofloxacin 和其他 CYP1A2 抑制劑

經體外代謝實驗發現，肝臟細胞色素 P450 1A2(CYP1A2)是 Rasagiline 的主要代謝酵素。當 Rasagiline 與 Ciprofloxacin(CYP1A2 的一種抑制劑)併服時會使 Rasagiline 的曲線下面積(AUC)增加 83%，且當 Rasagiline 與 Ciprofloxacin 和其他 CYP1A2 抑制劑一起服用會造成 Rasagiline 血中濃度上升至 2 倍之高，而導致副作用發生率增高。

## Theophylline

在一個共 24 名健康受試者參與，每日接受 Rasagiline 1mg 與 theophylline(CYP1A2 的受質)500mg，每日兩次的試驗中顯示兩種藥品彼此不會影響其藥動學特性。

## 吸煙

由於吸煙會對肝臟代謝酵素 CYP1A2 產生誘導作用，病患血中 Rasagiline 的濃度可能會降低。因此吸煙有可能導致 Rasagiline 的療效降低，在臨床上必須進行監控。

## Tyramine/Rasagiline 交互作用

存於胃腸道和肝臟的單胺氧化酶(MAO)(特別是 A 型單胺氧化酶)被認為是代謝外源性胺類(例如：Tyramine)的重要酵素。如果外源性胺類未經代謝，則會造成「高血壓危機」通稱「起士反應」。若由於單胺氧化酶-A 型被抑制而導致大量外源性胺類(例如：從發酵的起士、鮭魚、非處方咳嗽/感冒用藥)進入全身循環，會引起正腎上腺素的釋出因此導致全身性血壓升高。相較之下，單胺氧化酶-B 型抑制劑則較不會造成「Tyramine 誘發型高血壓危機」。

由五份 Tyramine 測試研究所取得之結果(包括在志願受試者與巴金森氏症病患的研究)，與居家監測飯後血壓之結果(464 名病患每日投與 0.5 或 1mg 的 Rasagiline 或安慰劑作為 levodopa 的輔助治療，為期六個月，且不限制 tyramine 的攝取)，以及在不限制攝取 tyramine 的臨床研究中沒有任何 tyramine/Rasagiline 交互作用報告的事實，顯示了 Rasagiline 能在不限制攝取 tyramine 的情況下被安全使用。

經試驗顯示，Rasagiline 為單胺氧化酶 B 型抑制劑，且通常不需限制飲食中 Tyramine 的攝取。然而某些食物(例如：陳年起士、斯提爾頓(Stilton)起士)由於富含大量 tyramine(如>150mg)，增加服用 Rasagiline 病患對 tyramine 的敏感度，因此可能引起起士反應的高血壓。應告知病患由於可能引起血壓大幅上升，因此服用 Rasagiline 時應避免食用含大量 tyramine 的食品(例如：陳年起士)。且當服用超出每日建議劑量的 Rasagiline 後，其對單胺氧化酶-B 型的選擇性抑制劑力會隨使用劑量上升而遞減，並呈劑量-效應關係。

因 Rasagiline 具單胺氧化酶 B 型抑制劑的特性，於臨床發展階段每日服用 Rasagiline 1mg 且未限制病患飲食中 tyramine 量的情況下，並無報導有病患經歷高血壓危機。但是依據上市後的數據顯示，病患在服用未知量且富含的食物 tyramine 之後，會引起血壓明顯上升的副作用(包括少數病患會經歷高血壓危機)。

#### Entacapone

合併服用 Rasagiline 與 entacapone 會使口服 Rasagiline 的清除率增加 28%。

#### 懷孕與授乳：

目前尚無 Rasagiline 使用在懷孕婦女的相關臨床資料。動物實驗並未發現 Rasagiline 對於懷孕婦女、胚胎/胎兒成長、分娩或產後的發展是否有直接或間接有害的影響。然而懷孕婦女使用藥品時須特別小心。

實驗資料指出，Rasagiline 會抑制催乳激素的分泌，因此，有可能會抑制乳汁的分泌。至於 Rasagiline 是否會分泌於母乳中，則尚未證實。Rasagiline 使用於哺乳之婦女時須特別小心。

#### 對開車及操作機器之影響：

目前尚無針對開車及操作機器之影響的研究。當病患操作具危險性機械時應格外小心，包括開車，除非病患確定 Rasagiline 不會對其造成影響。

#### 不良反應：

在 Rasagiline 臨床計畫中，總計 1361 位病患使用 Rasagiline 治療達 3076.4 個病患年。在雙盲以安慰劑控制的研究中，有 529 位病患每日使用 1mg 的 Rasagiline 治療達 212 個病患年，另有 539 位病患接受安慰劑治療達 213 個病患年。

#### 單一療法

下表列出在以安慰劑控制試驗中，發生率較高的不良反應(Rasagiline 試驗組：總計 149 位病患每日服用 1mg 的 Rasagiline；安慰劑試驗組：總計共 151 位病患)。

與安慰劑組相比下至少差 2% 以上的不良反應，以斜體字表示。括號裡代表的依序是 Rasagiline 組不良反應的發生率(病患之%)和安慰劑組不良反應的發生率(病患之%)。

#### 不良反應根據發生頻率以下列方式排列：

非常常見的(>=1/10)、常見的(>=1/100,<1/10)、不常見的(>=1/1000,<1/100)、罕見的(>=1/10000,<1/1000)、非常罕見的(<1/10000)。

<b>感染和寄生蟲</b> 常見：流感(4.7% vs. 0.7%)
<b>良性腫瘤、惡性腫瘤和未特定包括腫瘤及息肉</b> 常見：皮膚癌(1.3% vs. 0.7%)
<b>血液淋巴系統</b> 常見：白血球減少症(1.3% vs. 0%)
<b>免疫系統</b> 常見：過敏(1.3% vs. 0.7%)
<b>代謝和營養方面</b> 不常見：食慾降低(0.7% vs. 0%)
<b>精神方面</b> 常見：憂鬱(5.4% vs. 2%)，幻覺(1.3% vs. 0.7%)
<b>神經系統</b>

非常常見：頭痛(14.1% vs. 11.9%) 不常見：腦血管意外(0.7% vs. 0%)
<u>眼部方面</u> 常見：結膜炎(2.7% vs. 0.7%)
<u>耳部及內耳方面</u> 常見：眩暈(2.7% vs. 1.3%)
<u>心臟方面</u> 常見：心絞痛(1.3% vs. 0%) 不常見：心肌梗塞(0.7 vs. 0%)
<u>呼吸、胸腔和橫膈膜方面</u> 常見：鼻炎(3.4% vs. 0.7%)
<u>胃腸道方面</u> 常見：胃脹氣(1.3% vs. 0%)
<u>皮膚和皮下組織方面</u> 常見：皮膚炎(2.0% vs. 0%) 不常見：水泡性皮疹(0.7% vs. 0%)
<u>肌肉骨骼和結締組織方面</u> 常見：肌肉骨骼疼痛(6.7% vs. 2.6%)，脖子疼痛(2.7% vs. 0%)、關節炎(1.3% vs. 0.7%)
<u>腎臟和泌尿系統</u> 常見：急尿(1.3% vs. 0.7%)
<u>全身性和投予部位方面</u> 常見：發燒(2.7% vs. 1.3%)、不適感(2% vs. 0%)

#### 輔助療法

下表列出在以安慰劑控制試驗中，發生率較高的不良反應(Rasagiline 試驗組：總計共 380 位病患每日服用 1mg 的 Rasagiline；安慰劑試驗組：總計共 388 位病患)。

與安慰劑組相比下至少差 2% 以上的不良反應，以斜體字表示。

不良反應根據發生頻率以下列方式排列：

非常常見的(>=1/10)、常見的(>=1/100,<1/10)、不常見的(>=1/1000,<1/100)、罕見的(>=1/10000,<1/1000)、非常罕見的(<1/10000)。

<u>良性腫瘤、惡性腫瘤和非特定性腫瘤</u> 不常見：皮膚黑色素瘤(0.5% vs. 0.3%)
<u>代謝和營養方面</u> 常見：食慾降低(2.4% vs. 0.8%)
<u>精神方面</u> 常見：幻覺(2.9% vs. 2.1%)、異常作夢(2.1% vs. 0.8%) 不常見：精神混淆(0.8% vs. 0.5%)
<u>神經系統</u> 非常常見：運動困難(10.5% vs. 6.2%) 常見：肌張力不全(2.4% vs. 0.8%)、腕隧道症(1.3% vs. 0%)、平衡困難(1.6% vs. 0.3%) 不常見：腦血管意外(0.5% vs. 0.3%)
<u>心臟方面</u> 不常見：心絞痛(0.5% vs. 0%)
<u>血管方面</u> 常見：姿勢性低血壓(3.9% vs. 0.8%)
<u>腸胃道方面</u> 常見：腹部疼痛(4.2% vs. 1.3%)、便秘(4.2% vs. 2.1%)、嘔心和嘔吐(8.4% vs. 6.2%)、口乾(3.4% vs. 1.8%)
<u>皮膚和皮下組織方面</u> 常見：紅疹(1.1% vs. 0.3%)
<u>肌肉骨骼和結締組織方面</u> 常見：關節痛(2.4% vs. 2.1%)、脖子疼痛(1.3% vs. 0.5%)
<u>調查發現</u>

常見：體重減輕(4.5% vs. 1.5%)

受傷、中毒和程序上造成的併發症

常見：跌倒(4.7% vs. 3.4%)

帕金森氏症與幻覺和精神混淆等症狀有關聯性。根據藥品上市後資料顯示，以上症狀也曾發現於接受 Rasagiline 治療之帕金森氏症病患身上。

用藥過量：

在臨床研究中，並未發生用藥過量的案例。

理論上來講，用藥過量可能造成顯著的抑制 A 型單胺氧化酶(MAO-A)與 B 型單胺氧化酶(MAO-B)情況。在一個單一劑量的研究中，健康的志願受試者一日被投予 20mg 的劑量，以及另一個為期 10 日的研究中，健康的志願者每日被投予 10mg 的劑量，所發生的不良反應皆屬輕微或中度，且與 Rasagiline 的治療無關聯性。在一個逐步增加劑量的研究中，以每日 10mg 的 Rasagiline 投予於長期接受 levodopa 治療的病患身上，曾出現心血管相關的不良反應報告(包括高血壓與姿勢性低血壓)，這些不良反應皆在停止治療後消除。這些症狀可能與使用非選擇性單胺氧化酶抑制劑所觀察到的情況類似。

Rasagiline 並無特定解毒劑，萬一有用藥過量之情形，應觀察病患，並給予適當的症狀和支持性療法。

藥理學特性：(依文獻記載)

藥效學特性：(依文獻記載)

藥物療效類別：抗帕金森氏症藥品，B 型單胺氧化酶(Monoamine oxidase-B)抑制劑。

作用機轉：(依文獻記載)

Rasagiline 為一種強效、不可逆的 B 型單胺氧化酶抑制劑，可以使紋狀體中細胞外多巴胺濃度增加。Rasagiline 在多巴胺激導性動作功能異常模型中所引起的有益反應源自於其提高腦內多巴胺濃度與隨之增加的多巴胺激導性活性。

1-Aninoindan 為其活性主要代謝物，它並不是一種 B 型單胺氧化酶抑制劑。

臨床研究：(依文獻記載)

Rasagiline 的療效建立於三個研究當中：於研究 I 作為單一療法，研究 II 與 III 當中作為 Levodopa 的輔助療法。

單一療法

在研究 I 當中，404 位病患被隨機分配接受安慰劑(138 位)、每日服用 Rasagiline 1mg(134 位)或 Rasagiline 2mg(132 位)，治療期間為 26 週，此研究並無其他活性成分的比較組。

在此研究中，以帕金森氏症衡量表(UPDRS, parts I-III)來測量自基準點的總分改變作為療效的主要評估。從基準點到第 26 週試驗結束後平均總分變化值(LOCF, 最後觀察值)推估在統計上是具有顯著差異的(UPDRS, parts I-III: Rasagiline 每日 1mg 與安慰劑比較 -4.2, 95% 信賴區間[-5.7, -2.7], p<0.0001; Rasagiline 每日 2mg 與安慰劑比較 -3.6, 95% 信賴區間[-5.0, -2.1], p<0.0001; UPDRS Motor, part II: Rasagiline 1mg 與安慰劑比較 -2.7, 95% 信賴區間[-3.87, -1.55], p<0.0001; Rasagiline 每日 2mg 與安慰劑比較 -1.68, 95% 信賴區間[-2.85, -0.51], p=0.0050)。Rasagiline 的療效是顯而易見的，雖然對於輕度病患族群而言改變並不大，其對於生活品質有重大且有益的改善(由 PD-QUALIF 測量表評定)。

輔助療法

在研究 II 中，病患隨機分配接受安慰劑(229 位)，或每日服用 Rasagiline 1mg(231 位)或兒茶酚氧位甲基轉移酶(COMT)抑制劑 Entacapone 200mg(227 位)，與規劃好劑量的 levodopa(LD)/decarboxylase 抑制劑一同服用，治療期間為 18 週。在研究 III 中，病患隨機分配接受安慰劑(159 位)、每日服用 Rasagiline 0.5mg(164 位)或 Rasagiline 1mg(149 位)，接受為期 26 週的治療。在這兩個研究中，療效的主要評估方式為紀錄從基準點到治療期間，病患一天當中處於“關”(“OFF”)狀態的平均時數變化(藉由每次評估視察前所完成的三日期“24 小時”家庭日記判定)。

在研究 II 中，處於“關”(“OFF”)狀態的平均時數與安慰劑組的差異為 -0.78h, 95% 信賴區間[-1.18, -0.39], p=0.0001, 每日處於“關”(“OFF”)狀態的平均減少時數在 Entacapone 組(-0.8h, 95% 信賴區間[-1.20, -0.41], p<0.0001)與 Rasagiline 1mg 組所觀察到的類似。在研究 III 中，平均時數與安慰劑組的差異為 -0.94h, 95% 信賴區間[-1.36, -0.51], p<0.0001, Rasagiline 0.5mg 組也比安慰劑組在統計上顯示有明顯的改善，然而其改善的程度較低。主要療效終點所獲得的可靠結果，可由一系列附加的統計模型得到印證，並在三種群組中證實(ITT, per protocol 與 completers)。

次要的療效評估方式包括由評估者進行整體的改善評估，當狀態為“關”(“OFF”)時即以日常生活活動評估表(ADL subscale)測量，當狀態為“開”(“ON”)時則以 UPDRS motor 測量。相較於安慰劑組，Rasagiline 在統計上產生明顯的效益。

藥物動力學特性：(依文獻記載)

已經證實 Rasagiline 在 1-6mg 時，曲線下面積(AUC)會較劑量上升幅度更多，而最高血中濃度 Cmax 則隨藥品劑量增多等比例增高。Rasagiline 的穩定期半衰期為 3 小時，但由於 Rasagiline 的不可逆單胺氧化酶抑制性，因此藥品藥學特性與藥效無正相關性。

吸收：

Rasagiline 可被快速吸收後，於服藥後約 1 小時到達血中最大濃度(Cmax)。Rasagiline 的絕對生體可用率約為 36%。

食物不會影響最大血中濃度時間 Tmax, 但高脂肪食品會導致 Cmax 和 AUC 分別下降 60% 和 20%。由於 AUC 變化不大，因此 Rasagiline 可與食物一起服用。

分布：

Rasagiline 穩定期平均分布體積為 87 公升，顯示 Rasagiline 組織結合率較血漿蛋白質結合率高。在血中濃度 1-100ng/ml 時，Rasagiline 血漿蛋白質結合率為 88-94%，人體白蛋白平均結合率為 61-63%。

#### 代謝和排泄：

Rasagiline 在排泄前會在肝臟完成生化轉變。Rasagiline 的代謝主要經由兩種途徑進行：N-dealkylation 和/或 hydroxylation 而產生 1-aminoindan(AI), 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan(3-OH-PAD)與 3-hydroxy-1-aminoindan(3-OH-AI)。體外試驗顯示，Rasagiline 的上述兩種代謝途徑主要依靠細胞色素 CYP450 系統，其中 CYP1A2 為其主要代謝酵素。Rasagiline 和其代謝物和葡萄糖醛酸苷 (glucuronides)結合後再由尿排泄是 Rasagiline 主要排泄途徑。

在口服投予以 <sup>14</sup>C 標記的 Rasagiline，38 天後，84%的藥品已被排除，小於 1%的 Rasagiline 會以原型藥物經由尿液排出。Rasagiline 主要以尿液排泄，次要排泄途徑則是糞便(經過 7 天投予後，62%的總投予劑量經尿液排泄，7%的總投予劑量則經糞便排泄)。

線性/非線性的：Rasagiline 的藥動學特性在 0.5-2mg 劑量範圍時為線性的。其最終半衰期為 0.6-2 小時。

#### 特殊族群：

##### 肝功能受損病患

在以重複投予(共 7 天)每日劑量 1mg Rasagiline，投予輕度肝功能受損病患(Child-Pugh 值為 5-6)，與健康受試者相比，病患 AUC 和 Cmax 分別上升 2 倍及 1.4 倍。中度肝功能受損病患(Child-Pugh 值為 7-9)與健康受試者相比，其 AUC 和 Cmax 分別上升 7 倍和 2 倍。

##### 腎功能受損病患

在以重複投予(共 8 天)每日劑量 1mg Rasagiline，投予中度腎功能受損病患，病患的 Rasagiline AUC 與健康受試者相似；但 Rasagiline 主要代謝物 1-AI 的 AUC 則較健康受試者高出 1.5 倍。由於 Rasagiline 主要代謝物 1-AI 並非單胺氧化酶的抑制劑，因此不須調整輕度與中度腎功能受損病患的劑量。目前並無重度腎功能受損病患的數據。

##### 年長病患

由於年紀對 Rasagiline 的藥動學特性影響不大，因此可以一般建議劑量投與老年病患(>=65 歲)。

##### 青少年

Rasagiline 並未對 18 歲以下的病患進行研究。

##### 性別

男性與女性病患的藥動學特性相似。

##### 藥品交互作用：

Tyramine 效果。

##### Levodopa

針對併服/未併服 Levodopa 的族群藥物動力學試驗顯示出矛盾的試驗結果。雖然併服 Levodopa 時可能會些微增加 Rasagiline 的血中濃度，然而由於增加幅度不大，因此併服 levodopa 時不須調整 Rasagiline 劑量。

##### 其他藥品對 Rasagiline 代謝的影響

體外試驗顯示 CYP1A2 是 Rasagiline 的主要代謝酵素，因此若與 CYP1A2 抑制劑合併使用時，可能會影響 Rasagiline 的廓清率。

##### Ciprofloxacin

一個共 12 位健康受試者參與，投予 500mg ciprofloxacin(一種 CYP1A2 的抑制劑)，每日兩次，與 Rasagiline 每日劑量 2mg 合併服用，Rasagiline 的 AUC 上升了 83%，但是排泄半衰期並未改變。

##### Theophylline

在一個共 24 名健康受試者參與，每日接受 Rasagiline 1mg 與 theophylline(CYP1A2 的受質)每日兩次，最高劑量至 500mg 的試驗中顯示兩種藥品不會影響彼此的藥動學特性。

##### 抗憂鬱劑

當 Rasagiline 與抗憂鬱劑(例如：三環或四環抗憂鬱劑、SSRI、SNRI、triazolopyridine 抗憂鬱劑)和非選擇性 MAOI 或 MAO-B 抑制劑合併服用時，曾有報導會引起體溫過高等血清素症候群相關中樞神經毒性副作用(有時甚至會導致病人死亡)。

##### Rasagiline 對其他藥品的影響

目前並無體內試驗研究 Rasagiline 對其他以 CYP450 系統代謝的藥品造成的影響。在體外試驗顯示，Rasagiline 在濃度 1mcg/ml 時(相當於巴金森氏症病患以每日 1mg，多次投予後最大血中濃度 Cmax 達 5.9-8.5ng/ml 的 160 倍)，不會抑制 CYP450 的同功酶，如 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 和 CYP4A 酵素。這些結果顯示 Rasagiline 於臨床上不會影響身為那些酵素受質的藥物。

##### 臨床前試驗階段的安全資料：

臨床前資料顯示，根據藥理安全性、重複劑量毒性和生殖毒性的常規研究，此藥品對於人體無特殊危害。

Rasagiline 於體內試驗和多個以細菌或肝細胞進行實驗的體外系統，皆未顯示有潛在基因毒性。在代謝物質活化作用存在下，

Rasagiline 在過高的細胞毒性濃度下會引起染色體變異增加，然而此情況在臨床一般使用劑量下無法達到。

將 Rasagiline 全身性投與大鼠顯示無致癌性，且使用量為人類以每日 1mg 劑量投與時血漿濃度的 84-339 倍。全身性投與小鼠(mice)時，發現細支氣管/肺泡腺瘤和/或支氣管/肺泡癌瘤的整體發生率提高，其使用量為人類以每日 1mg 劑量投與時血漿濃度的 144-213 倍。

##### 不相容性：

無

賦形劑：Starch, Pregelatinized Starch, Mannitol, Colloidal Silicon Dioxide, Talc, Magnesium Stearate



包裝：2-1000 錠 PTP/PVC 鋁箔盒裝、PE 塑膠瓶裝。

保存期限：標示於外盒或瓶身。

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，毋須冰存並避免陽光直射。

晟德大藥廠股份有限公司(公司)

CENTER LABORATORIES INC.

地址：臺北市南港區園區街 3 之 2 號 7 樓

晟德大藥廠股份有限公司新竹廠(製造廠)

廠址：新竹縣湖口鄉實踐路 2 號

公司電話：(02) 2655-8680 圖文傳真：(02)2655-8380

工廠電話：(03) 598-1829 圖文傳真：(03) 598-1820

CTRA-085 20171027

14R030-E01