

核准日期：2020 年 06 月 02 日



利斯的明透皮贴剂说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：利斯的明透皮贴剂

英文名称：Rivastigmine Transdermal Patch

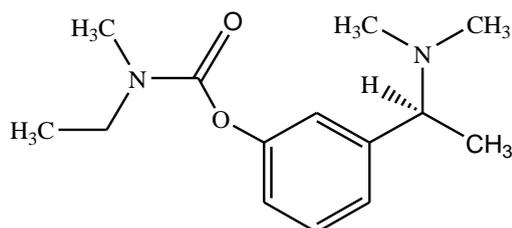
汉语拼音：Lisidiming Toupitieji

【成份】

活性成份：利斯的明

化学名称：(S)-N-乙基-N-甲基-3-[1-(二甲氨基)乙基]-氨基甲酸苯酯

化学结构式：



分子式：C₁₄H₂₂N₂O₂

分子量：250.34

辅料：聚[(2-乙基己基)丙烯酸酯, 乙酸乙烯酯]、高分子量聚异丁烯、中等分子量聚异丁烯、胶态二氧化硅、轻质液状石蜡、聚乙烯/热塑性树脂/覆铝聚酯薄膜、含氟聚合物涂层的聚酯薄膜、油墨。

【性状】

本品为圆形透皮贴剂，含一层均匀、无色至微黄、透明至微不透明粘合层和外侧为浅棕色的背衬箔。透皮贴剂置于透明保护衬垫上。4.6mg/24 小时规格背衬箔上印有“RIV-TDS 4.6mg/24h”，9.5mg/24 小时规格背衬箔上印有“RIV-TDS 9.5mg/24h”。

【适应症】

用于治疗轻、中度阿尔茨海默病的症状。

【规格】

(1) 4.6mg/24 小时；(2) 9.5mg/24 小时。

【用法用量】

应该由具有阿尔茨海默病诊治经验的医生开始治疗和监督。应根据目前的指南做出诊断。建议在护理者的定期给药并监测治疗下开始利斯的明的治疗。

剂量

透皮贴剂规格	利斯的明在体内的释放量	利斯的明含量	贴剂大小
4.6mg/24 小时	4.6mg/24 小时	6.9mg	4.6cm ²
9.5mg/24 小时	9.5mg/24 小时	13.8mg	9.2cm ²

起始剂量

治疗的起始剂量为 4.6mg/24 小时，每天一次。

维持剂量

至少治疗 4 周后，如果治疗医生认为耐受性良好，剂量应由 4.6mg/24 小时每天一次增加至 9.5mg/24 小时每天一次（每日推荐有效剂量）。若显示持续治疗使患者获益，应维持此剂量治疗。

剂量调整

9.5mg/24 小时每天一次是推荐的每日有效剂量，若显示持续治疗使患者获益，应维持此剂量治疗。

应定期重新评估利斯的明的临床获益。当以最佳剂量治疗缺乏疗效时，也应该考虑停药。

中断治疗

如果观察到消化道不良反应和/或存在锥体外系症状加剧（如震颤），则应暂时中断治疗，直至不良反应好转。如果治疗中断不超过 3 天，则透皮贴剂可恢复至相同的剂量。否则，应使用 4.6mg/24 小时每天一次的剂量重新开始治疗。

如重新开始治疗期间不良反应仍持续存在，剂量应暂时减至以前耐受良好的剂量水平。

从胶囊转换为透皮贴剂治疗

使用利斯的明/卡巴拉汀胶囊治疗的患者可转换为利斯的明透皮贴剂治疗，如下所述：

- 口服利斯的明/卡巴拉汀 <6mg/日治疗的患者，可转换为 4.6mg/24 小时每天一次透皮贴剂。
- 口服利斯的明/卡巴拉汀 6-12mg/日治疗的患者，可转换为 9.5mg/24 小时每天一次透皮贴剂。

应指导患者或护理者在末次口服药物的第二天首次给予透皮贴剂治疗。

特殊人群

- 体重低于 50kg 的患者：这类患者应谨慎调整剂量，这些患者可能发生更多的不良反应，且更可能由于不良反应终止治疗。应谨慎调整剂量，并监测这类患者的不良反应（如过度恶心或呕吐）；如果出现此类不良反应，则应考虑减量（见【**注意事项**】）。
- 肝功能损害：由于在轻度至中度肝功能损害的患者中应用口服剂型后药物暴露量升高，应根据个体耐受性递增推荐剂量，并进行密切监测，因为有临床上显著肝功能损害的患者可能发生更多剂量依赖性不良反应。尚未在严重肝功能损害的患者中进行研究。在这类患者中调整剂量时应格外谨慎。（见【**注意事项**】【**药代动力学**】）。
- 肾功能损害：存在肾功能损害的患者，无需调整药物剂量。（见【**药代动力学**】）。

给药方法

利斯的明透皮贴剂应每日一次贴于上背或下背、上臂或胸部的清洁、干燥、无毛、无破损的皮肤处，且不会被贴身衣服摩擦掉落。不推荐选择大腿或腹部应用透皮贴剂，因为透皮贴剂用于这些部位时，可观察到利斯的明的生物利用度下降。

透皮贴剂不应应用于发红、发炎或有伤口的皮肤。建议每日更换用药部位以避免潜在风险。应避免在 14 天内在同一部位的皮肤再次用药，以最大限度地降低皮肤刺激性的潜在风险。

应对患者与护理者进行重要的给药指导：

- 在应用新贴剂之前，应去除前一天的贴剂（见【**药物过量**】）。
- 应在 24 小时后更换新贴剂。一次只能应用一个贴剂（见【**药物过量**】）。
- 用手掌用力按压贴剂至少 30 秒，直至贴剂边缘粘贴结实。
- 如果贴剂脱落，应在当日贴上新的贴剂，并继续在第二日与往常一样在同一时间更换贴剂。
- 贴剂在日常环境下均可使用，包括洗浴和炎热天气。
- 贴剂不应长期暴露于任何外部热源（如过度日晒、桑拿、日光浴）。
- 不应将贴剂切割后使用。

移除透皮贴剂后用肥皂和水清洗双手。使用后接触到眼睛或眼睛变红应立即以大量清水冲洗，如症状没有好转应咨询医生。

【不良反应】

不良反应信息来自利斯的明透皮贴剂 4.6mg/24 小时、9.5mg/24 小时、13.3mg/24 小时、17.4mg/24 小时规格产品的全球临床研究数据。13.3mg/24 小时、17.4mg/24 小时规格产品尚未在中国上市，没有这两个规格产品的中国人群临床研究数据，见表 1。

接受利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时治疗患者的药物不良事件的总体发生率低于接受利斯的明/卡巴拉汀胶囊治疗的患者。恶心和呕吐是接受利斯的明/卡巴拉汀治疗患者中最常见的不良事件，利斯的明透皮贴剂 17.4mg/24 小时*与胶囊组的发生率相似。但是，上述两类不良事件的发生率在利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时治疗组均明显较低，见表 2。

报告的最常见的药物不良反应是胃肠道反应，包括恶心和呕吐，尤其是在药物剂量调整期间。

按照下列分类标准对表 1 和 2 中不良反应的发生率进行划分(最常见的不良反应置首): 十分常见(≥10%); 常见(1%~10%, 含 1%); 偶见(0.1%~1%, 含 0.1%); 罕见(0.01%~0.1%, 含 0.01%); 十分罕见(<0.01%), 包括个例报告。

表 1 随机对照临床研究中报告的药物不良反应，来自 2687 例阿尔茨海默病患者随机分配接受各种剂量利斯的明透皮贴剂（4.6mg/24 小时、9.5mg/24 小时、13.3mg/24 小时*、17.4mg/24 小时*）治疗 24-48 周

代谢和营养障碍	
常见	厌食、食欲减退
偶见	脱水
精神障碍	
常见	焦虑、抑郁、失眠
偶见:	激越、谵妄、幻觉、攻击性
神经系统障碍	
常见:	头晕、头痛
偶见:	脑血管意外、晕厥、嗜睡**、精神运动性兴奋
心脏系统障碍	
偶见:	心律失常（如心动过缓、室性期前收缩）。
胃肠道系统障碍	
十分常见:	恶心
常见:	呕吐、腹泻、消化不良、腹痛
偶见:	胃溃疡、胃肠出血（如出血性十二指肠炎）
肾脏和泌尿系统障碍	
常见	尿失禁
皮肤和皮下组织障碍	
偶见:	多汗
全身性疾病和用药部位障碍	
常见:	用药部位反应、用药部位红斑***、用药部位瘙痒***、用药部位水肿***、乏力、无力
偶见:	接触性皮炎***、不适
罕见	跌倒

检查	
常见:	体重降低
传染和感染	
常见	尿路感染

*利斯的明透皮贴剂 13.3mg/24 小时：未在中国上市。

*利斯的明透皮贴剂 17.4mg/24 小时：未在中国上市。

**在中国患者 24 周对照研究中嗜睡被报道为“常见”。

***在日本患者 24 周对照研究中用药部位红斑、用药部位瘙痒、用药部位水肿和接触性皮炎被报道为“十分常见”。

来自上市后自发性报告的药物不良反应

基于上市后自发性报告，确定了下述其他药物不良反应。因为这些报告由规模未知的人群自愿报告，不可能始终可靠地评估其发生率。

罕见报告：高血压、用药部位过敏、瘙痒、皮疹、红斑、荨麻疹、水疱、过敏性皮炎。

十分罕见报告：心动过速、房室传导阻滞、房颤、胰腺炎、痫性发作。帕金森症状加重。

发生率未知：肝炎、坐立不安、病态窦房结综合征、肝功能检测异常、弥散性皮肤过敏反应、锥体外系症状、震颤、梦魇。

使用利斯的明/卡巴拉汀口服制剂（而非利斯的明透皮贴剂临床研究）出现的其他药物不良反应

十分罕见：严重呕吐导致的食管撕裂。

罕见：心绞痛、心肌梗死、十二指肠溃疡。

常见：意识障碍。

接受利斯的明透皮贴剂治疗的阿尔茨海默病患者的全球临床试验信息

阿尔茨海默病患者接受利斯的明透皮贴剂治疗后，报告出现下列不良反应。

表 2 一项为期 24 周，在轻至中度阿尔茨海默病患者中进行的双盲、安慰剂对照的利斯的明透皮贴剂临床试验中报告的药物不良反应(在所有利斯的明透皮贴剂组中任一组高于 2%发生率的，均标出)

	利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时 n (%)	利斯的明透皮贴剂 17.4mg/24 小时* n (%)	艾斯能 [®] 胶囊 12mg/日 n (%)	安慰剂 n (%)	所有利斯的明透皮贴剂治疗组 n (%)
研究患者总数	291	303	294	302	594
出现不良事件的患者总数	147 (50.5)	200 (66.0)	186 (63.3)	139 (46.0)	347 (58.4)
恶心	21 (7.2)	64 (21.1)	68 (23.1)	15 (5.0)	85 (14.3)

呕吐	18 (6.2)	57 (18.8)	50 (17.0)	10 (3.3)	75 (12.6)
腹泻	18 (6.2)	31 (10.2)	16 (5.4)	10 (3.3)	49 (8.2)
体重降低	8 (2.7)	23 (7.6)	16 (5.4)	4 (1.3)	31 (5.2)
头晕	7 (2.4)	21 (6.9)	22 (7.5)	7 (2.3)	28 (4.7)
食欲减退	2 (0.7)	15 (5.0)	12 (4.1)	3 (1.0)	17 (2.9)
头痛	10 (3.4)	13 (4.3)	18 (6.1)	5 (1.7)	23 (3.9)
厌食	7 (2.4)	12 (4.0)	14 (4.8)	3 (1.0)	19 (3.2)
抑郁	11 (3.8)	12 (4.0)	13 (4.4)	4 (1.3)	23 (3.9)
失眠	4 (1.4)	12 (4.0)	6 (2.0)	6 (2.0)	16 (2.7)
腹痛	7 (2.4)	11 (3.6)	4 (1.4)	2 (0.7)	18 (3.0)
无力	5 (1.7)	9 (3.0)	17 (5.8)	3 (1.0)	14 (2.4)
焦虑	9 (3.1)	8 (2.6)	5 (1.7)	4 (1.3)	17 (2.9)
乏力	5 (1.7)	7 (2.3)	2 (0.7)	4 (1.3)	12 (2.0)

*利斯的明透皮贴剂 17.4mg/24 小时：未在中国上市。

以下为在中国注册的研究中阿尔茨海默痴呆患者应用利斯的明透皮贴剂治疗后的不良反应

表 3 以首选术语和治疗组（安全人群）为依据，最常见的不良事件（在任何治疗组中至少在 3% 以上）

首选术语	利斯的明透皮贴剂	艾斯能 [®] 胶囊
	9.5mg/24 小时	12mg/日
	N=247 n (%)	N=251 n (%)
总和	140 (56.7)	157 (62.5)
用药部位瘙痒	27 (10.9)	7 (2.8)
恶心	20 (8.1)	32 (12.7)
呕吐	19 (7.7)	31 (12.4)
食欲减退	16 (6.5)	37 (14.7)
头晕	15 (6.1)	25 (10.0)
用药错误	10 (4.0)	7 (2.8)
体重降低	10 (4.0)	17 (6.8)
失眠	8 (3.2)	4 (1.6)
嗜睡	6 (2.4)	11 (4.4)
腹泻	5 (2.0)	8 (3.2)

用药部位反应（皮肤刺激）

在双盲对照临床试验中，用药部位反应的严重程度多为轻度到中度。在使用利斯的明透皮贴剂的患者中，用药部位皮肤反应导致停药的发生率≤2.3%，在中国和日本患者中的发生率分别是 4.9% 和 8.4%。

根据研究者评级皮肤刺激量表单独采集皮肤刺激病例，在双盲对照临床试验中，观察到的皮肤刺激病例，大多是轻微或轻度，评为重度者在利斯的明透皮贴剂治疗患者中

不超过 2.2%，在使用利斯的明透皮贴剂日本患者双盲对照临床试验中不超过 3.7%。可见【注意事项】- 用药部位反应和皮肤反应。

【禁忌】

禁用本品的患者包括：

- 已知对利斯的明/卡巴拉汀，其它氨基酸衍生物或辅料过敏的患者（见【成份】）。
- 使用利斯的明透皮贴剂后出现提示为过敏性接触性皮炎的用药部位反应的患者（见【注意事项】）。

【注意事项】

药物误用和用药错误导致的药物过量

利斯的明透皮贴剂误用和用药错误可导致严重的不良反应，部分患者需要住院治疗，但很少导致死亡（见【药物过量】）。大多数药物误用和用药错误的病例与在应用新贴剂时未去除原有贴剂，以及在同一时间应用多块贴剂有关。应指导患者及其护理者根据利斯的明透皮贴剂的重要用药指导用药（见【用法用量】）。

胃肠道异常

不良反应的发生率和严重程度通常随剂量增加而增加，尤其是在剂量发生变化时。如果停止治疗超过 3 天，应重新开始应用利斯的明透皮贴剂 4.6mg/24 小时治疗。开始用药和/或增加剂量时，可能会出现胃肠道反应，如恶心、呕吐和腹泻。这些不良反应更常见于女性。减量用药可缓解症状。如果患者因长时间呕吐或腹泻出现脱水体征或症状，应及时给予治疗，可给予静脉输液，并且减量或停药。脱水可导致严重后果（见【不良反应】）。

体重下降

阿尔茨海默病患者在应用胆碱酯酶抑制剂（包括利斯的明/卡巴拉汀）时可能会出现体重下降。在利斯的明透皮贴剂治疗期间，应监测患者体重。

心动过缓

利斯的明可能会引起心动过缓，这是发生尖端扭转型室速的一种风险因素，主要发生于存在风险因素的患者中。存在尖端扭转型室速发生高风险的患者建议谨慎使用；例如，失代偿性心力衰竭、近期心肌梗死、心律失常、低钾血症或低镁血症易感、或者合并使用已知可引起 QT 间期延长和/或尖端扭转型室速药物的患者。

其他胆碱能活性增加的不良反应

与其他胆碱能药物一样，在使用利斯的明透皮贴剂时，对下列患者应慎重：

- 病态窦房结综合征或传导阻滞（窦房传导阻滞、房室传导阻滞）患者（见【不良反应】）。
- 活动性胃溃疡或十二指肠溃疡患者，或其易感患者，因为胃酸分泌将会增多。
- 尿路梗阻和癫痫的易感患者，因为拟胆碱药物可能会诱发或加重这些疾病。
- 既往有哮喘或阻塞性肺疾病病史患者。

同其他拟胆碱药物一样，利斯的明/卡巴拉汀可诱导或加重锥体外系症状。在使用利斯的明/卡巴拉汀胶囊治疗的有认知功能障碍的帕金森患者中（该适应症尚未在中国获批），发现帕金森症状加剧，特别是震颤。这些不良事件同样可能发生在使用利斯的明透皮贴剂的患者中。

作为一种胆碱酯酶抑制剂，在麻醉期间利斯的明/卡巴拉汀有可能增加琥珀酰胆碱型药物的肌肉松弛作用。

用药部位和皮肤反应

利斯的明透皮贴剂的皮肤用药部位可能出现不良反应，通常是轻至中度反应（见【不良反应】）。这些反应自身并非对药物过敏的表现。但是，利斯的明透皮贴剂可导致过敏性接触性皮炎。

如果用药部位皮肤反应面积超过贴剂大小，或存在局部反应加重的迹象（如红斑、水肿、丘疹、水疱等增加），或者在去除贴剂后 48 小时症状无明显改善，则应怀疑是否有过敏性接触性皮炎。出现这种情况时，应终止治疗（见【禁忌】）。

如果患者应用利斯的明透皮贴剂治疗时，出现提示为过敏性接触性皮炎的用药部位反应，但如果患者仍需要利斯的明/卡巴拉汀治疗时，可在过敏试验阴性及严密医学监测的前提下转换为口服艾斯能[®]胶囊。存在这种可能：一些暴露于利斯的明透皮贴剂而对利斯的明/卡巴拉汀过敏的患者可能不能应用利斯的明/卡巴拉汀的任何剂型。

已有上市后个例报告称患者应用利斯的明/卡巴拉汀后出现弥散性皮肤过敏反应（与用药途径（口服、经皮）无关）。出现这种情况时，应终止治疗（见【禁忌】）。应对患者及护理者进行相应指导。

特殊人群

- 体重低于 50kg 的患者可能会出现更多的不良反应，同时更可能由于不良反应而停药。应谨慎调整剂量，并监测这类患者的不良反应（如过度恶心或呕吐）；如果出现

此类不良反应，则应考虑减量（见【用法用量】）。

- 肝脏功能损害：存在有临床意义的显著肝脏功能损害患者可能会出现更多的不良事件。应该于密切随访条件下，按照患者个体耐受性进行推荐剂量递增。尚未进行重度肝功能损害患者的研究。这些患者进行贴剂剂量递增时应特别谨慎。（见【用法用量】和【药代动力学】）。

驾驶和机器操作

阿尔茨海默病可能会逐渐导致患者的驾驶能力和机器操作能力损伤。里斯的明/卡巴拉汀可诱发头晕和嗜睡，主要是在开始治疗和增加剂量时。因此，对于接受里斯的明/卡巴拉汀治疗的痴呆患者，治疗医师应常规评估其持续驾驶和操作复杂机器的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄期妇女

尚未有利斯的明对育龄期妇女有影响的信息。

妊娠

在孕妇中未进行充分的良好对照研究。在妊娠动物中，里斯的明和/或代谢产物可以穿透胎盘，但在人类中是否发生尚未知晓。在妊娠大鼠和家兔中进行的口服给药生育研究没有发现致畸证据。由于动物生育研究并不能完全预测人体反应，怀孕期间只有在明确需要时才使用本药物。

哺乳期

口服给药后，里斯的明/卡巴拉汀及其代谢物可分泌到大鼠乳汁中，在大鼠乳汁中里斯的明/卡巴拉汀加上其代谢物的水平大约是其母鼠血浓度的两倍。尚不清楚里斯的明/卡巴拉汀是否会分泌到人乳汁中。由于很多药物都分泌到人乳汁且因使用里斯的明贴剂有可能使被哺乳的婴儿发生严重不良反应，应该综合考虑药物对母亲的重要性以决定是终止哺乳或是终止药物。

生育

在雌性和雄性大鼠中，无论是父母或父母的后代，其生育或繁殖表现，都没有发现由里斯的明造成的不良影响。尚未有利斯的明对人类生育有影响的信息。

【儿童用药】

不推荐在儿童和不足 18 岁的青少年中应用里斯的明透皮贴剂。

【老年用药】

利斯的明透皮贴剂临床研究中受试者总数中 88% 为 65 岁及以上患者，55% 为 75 岁及以上患者。在这些受试者与较年轻受试者之间没有观察到安全性或有效性存在明显差异，其他临床经验报告也没有发现较年长与较年轻患者之间存在疗效差异，但不能排除一些年龄较高的个体患者敏感性更高。

【药物相互作用】

未对利斯的明透皮贴剂进行专门的药物相互作用研究。

利斯的明/卡巴拉汀主要通过酯酶的水解作用进行代谢。通过主要细胞色素酶 P450 同工酶代谢很少，因此预计不会与通过这些酶代谢的药物发生药代动力学相互作用。

因预期药物相互作用而不建议联合使用的药物

甲氧氯普胺

鉴于可能出现的锥体外系相加效应，不建议联合使用甲氧氯普胺和利斯的明/卡巴拉汀。

作用于胆碱能系统的药物

鉴于利斯的明/卡巴拉汀的药效动力学效应，利斯的明/卡巴拉汀不应与其它拟胆碱药物联合应用，因为可能有相加效应。利斯的明/卡巴拉汀还可能干扰抗胆碱药物的活性（例如：奥昔布宁、托特罗定）。

琥珀酰胆碱型肌松剂

作为一种胆碱酯酶抑制剂，在麻醉期间，利斯的明/卡巴拉汀可以增强琥珀酰胆碱型肌松剂的作用。

需考虑的已观察到的相互作用

β-阻断剂

已在多种 β-阻断剂（包括阿替洛尔）和利斯的明/卡巴拉汀的联合用药中报告了相加效应导致的心动过缓（可导致晕厥）。预计心脏选择性 β-阻断剂的风险最大，但在使用其他 β-阻断剂的患者中也有过此类报告。

与尼古丁的相互作用

群体药代动力学分析显示，在阿尔茨海默病患者（n=75 名吸烟者，549 名非吸烟者）中，剂量最高为 12mg/天的利斯的明/卡巴拉汀胶囊口服给药后，使用尼古丁可使利斯的明/卡巴拉汀口服清除率增加 23%。

与常见合用药物的相互作用

在健康受试者中进行的研究表明，未发现利斯的明/卡巴拉汀与地高辛、华法林、安定或氟西汀发生药代动力学相互作用。利斯的明/卡巴拉汀给药并不影响华法林诱导的凝血酶原时间增加。地高辛和利斯的明/卡巴拉汀合用后，未发现对心脏传导产生不良影响。

利斯的明/卡巴拉汀与常用处方药物合用时并没有改变利斯的明/卡巴拉汀的药物动力学或出现有临床意义的不良事件增加，如抑酸药、止吐药、降糖药、中枢性降压药、钙离子拮抗剂、肌肉收缩药、抗心绞痛药物、非甾体抗炎药、雌激素、止痛药、苯二氮卓类药物和抗组胺药。

【药物过量】

症状

大多数意外药物过量的病例没有出现任何临床体征或症状，用药过量通常是由于同时应用多片贴剂以及在应用新贴剂之前没有取下前一天贴剂。出现的症状包括：恶心、呕吐、腹泻、腹痛、头晕、震颤、头痛、嗜睡、心动过缓、意识模糊、多汗、高血压、幻觉和不适。胆碱酯酶抑制剂过量可导致胆碱能危象，其特点为严重恶心、呕吐、流涎、出汗、心动过缓、低血压、呼吸抑制、惊厥。可能出现肌肉无力，如涉及呼吸肌则可能导致死亡。根据已知的胆碱酯酶抑制剂对心率的迷走神经作用，也可能出现心动过缓和/或晕厥。

上市后报告显示（在临床试验中少见），由于误用/用药错误（同一时间应用多块贴剂）导致了透皮贴剂药物过量。利斯的明药物过量有极少量的致死案例报道，且其与使用利斯的明的关系尚不明确。药物过量的症状和预后因人而异，结果的严重程度和药物过量的程度无可预见性联系。

治疗

由于贴剂中利斯的明的血浆半衰期大约为 3.4 小时，乙酰胆碱酯酶抑制作用大约为 9 小时。若发生无症状的药物过量，应立即去除所有利斯的明透皮贴剂，并在以后的 24 小时不再应用贴剂。在伴恶心和呕吐的药物过量情况下，可考虑应用止吐药。必要时，对其他不良事件给予对症治疗。

对于大量药物过量，可应用阿托品。推荐硫酸阿托品起始剂量为 0.03mg/kg 静脉输注，然后根据患者临床反应决定后续剂量。不推荐将东莨菪碱作为解毒剂。

【临床试验】

临床试验信息来自利斯的明透皮贴剂的全球临床研究数据。13.3mg/24 小时规格产品尚

未在中国上市，没有该规格产品的中国人群临床研究数据。

在一项为期 24 周的双盲、安慰剂对照的核心研究及其开放扩展期，以及一项 48 周的双盲阳性对照研究中，证明了利斯的明透皮贴剂对阿尔茨海默病患者的疗效。

24 周的安慰剂对照研究

在一项安慰剂对照研究中，入组患者的简易精神状态检查量表评分为 10-20。在应用独立、特定领域评估工具对 24 周治疗期进行定期评估后，明确了本药的疗效。评估工具包括 ADAS-Cog（阿尔茨海默病评估量表-认知分表：基于表现的认知能力测定）、ADCS-CGIC（阿尔茨海默病合作研究-临床医师总体印象变化量表：由医生结合护理者的意见对患者进行综合性总体评估）、ADCS-ADL（阿尔茨海默病合作研究-日常生活能力量表：护理者评估患者的日常生活能力，包括个人卫生、进食、穿衣、家务劳动，如购物、熟悉周围事物的能力以及参与理财相关活动的的能力）。这 3 项评估工具在 24 周评估的结果见表 4。

表 4 应用 3 种评估工具对轻至中度阿尔茨海默病患者进行的 24 周评估结果

ITT-LOCF 人群	利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时 N=251	艾斯能 [®] 胶囊 12mg/日 N=256	安慰剂 N=282
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
基线平均值±标准差	27.0±10.3	27.9±9.4	28.6±9.9
第 24 周时的平均改变±标准差	-0.6±6.4	-0.6±6.2	1.0±6.8
与安慰剂对比的 p 值	0.005* ¹	0.003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
平均评分±标准差	3.9±1.20	3.9±1.25	4.2±1.26
与安慰剂对比的 p 值	0.010* ²	0.009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
基线平均值±标准差	50.1±16.3	49.3±15.8	49.2±16.0
第 24 周时的平均改变±标准差	-0.1±9.1	-0.5±9.5	-2.3±9.4
与安慰剂对比的 p 值	0.013* ¹	0.039* ¹	

*与安慰剂对比，p≤0.05

ITT：意向性治疗分析；LOCF：末次观察值结转分析

¹ 根据协方差分析将治疗和国家归为因子，基线值为协变量。ADAS-Cog 变化为负值提示改善。ADCS-ADL 变化为正值提示改善。

² 根据以国家为区组的 CMH 检验（van Elteren 检验）。ADCS-CGIC 评分<4 分提示改善。

24 周安慰剂对照研究中的临床相关应答者研究结果见表 5。临床相关的改善被定义为 ADAS-Cog 评分至少改善 4 分，ADCS-CGIC 和 ADCS-ADL 评分未恶化。

表 5 24 周安慰剂对照研究的轻至中度阿尔茨海默病患者中具有临床意义的有效者研究结果

	临床显著应答的患者 (%)		
	利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时	艾斯能 [®] 胶囊 12mg/日	安慰剂
ITT-LOCF 人群	N=242	N=248	N=276
ADAS-Cog 至少改善 4 分, ADCS-CGI 和 ADCS-ADL 无加重	17.4	19.0	10.5
与安慰剂对比的 p 值	0.037*	0.004*	

*与安慰剂组对照, p<0.05

正如房室模型提示, 9.5mg/24 小时透皮贴剂给药药物的暴露量与 12mg/日的口服剂量药物的暴露量相似。

利斯的明透皮贴剂 (9.5mg/24 小时) 在中国和日本的轻到中度阿尔茨海默病患者中分别进行对照试验, 观察到相似结果。

48 周阳性药物对照研究

在一项阳性对照药物研究中, 患者初始基线 MMSE 评分为 10-24。本研究旨在 24-48 周的开放治疗期 (维持剂量为 9.5mg/24 小时透皮贴剂) 后, 比较 13.3mg/24 小时透皮贴剂与 9.5mg/24 小时透皮贴剂在 48 周双盲治疗期间治疗阿尔茨海默病 (表现为功能和认知功能下降) 的疗效。由研究者评估功能下降情况, 认知功能下降定义为 MMSE 评分较先前的随访下降 ≥ 2 分, 或较基线值下降 ≥ 3 分。通过应用 ADAS-Cog (阿尔茨海默病评估量表-认知分表, 基于表现的认知能力测定) 和 ADCS-IADL (阿尔茨海默病合作研究-工具性日常生活能力量表) 评估工具性活动, 包括理财、做饭、购物、熟悉环境的能力、独处能力。这 2 项评估工具对 48 周治疗的评估结果见表 6。

表 6 轻至中度阿尔茨海默病患者中随时间进展 ADAS-Cog 和 ADCS-IADL 评分较双盲基线值的平均改变

人群访视		利斯的明透皮贴剂 (13.3mg/24h) N = 265	利斯的明透皮贴剂 (9.5mg/24h) N = 271	利斯的明透皮贴剂(13.3mg/24h) -利斯的明透皮贴剂(9.5mg/24h)		
		均值	均值	DLSM	95% CI	P 值
ADAS-Cog	基线水平	(n=264) 34.4	(n=268) 34.9			
LOCF	数值	35.4	37.1			
双盲-24 周	变化	1.0	2.2	-1.3	(-2.5,-0.2)	0.027*

人群访视		利斯的明透皮贴剂 (13.3mg/24h) N = 265	利斯的明透皮贴剂 (9.5mg/24h) N = 271	利斯的明透皮贴剂(13.3mg/24h) -利斯的明透皮贴剂(9.5mg/24h)		
双盲-48周	数值	38.5	39.7			
	变化	4.1	4.9	-0.8	(-2.1, 0.5)	0.227
ADCS-IADL LOCF	基线水平	(n=265) 27.5	(n=271) 25.8			
24周	数值	26.0	22.9			
	变化	-1.5	-2.8	1.7	(0.5, 2.9)	0.005*
48周	数值	23.1	19.6			
	变化	-4.4	-6.2	2.2	(0.8, 3.6)	0.002*

CI-可信区间。

DLSM: 最小均方差差异

LOCF: 末次观察值结转

ADAS-Cog 评分: DLSM 变化为负值, 提示利斯的明透皮贴剂 13.3mg/24 小时优于利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时。

ADCS-IADL 评分: DLSM 变化为正值, 提示利斯的明透皮贴剂 13.3mg/24 小时优于利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时。

n 表示基线 (起始的开放治疗期的末次评估) 和相应访问的患者数量。

DLSM、95%可信区间和 p 值是根据国家校正的 ANCOVA (协方差分析) 模型和基线 ADAS-Cog 评分得出的。

*p<0.05

【药理毒理】

药理作用

利斯的明确切作用机制尚不清楚, 但被认为是通过增强胆碱能功能而发挥其治疗作用。这是通过可逆性抑制胆碱酯酶水解作用而增加乙酰胆碱浓度实现的。随着疾病进程进展和保持完好功能的胆碱能神经元减少, 利斯的明的作用可能会减弱。尚无证据显示利斯的明可改变痴呆的根本进程。

人体口服利斯的明 6mg 后, 脑脊液中的抗胆碱酯酶活性存在约 10 小时, 给药后 5 小时达到最大抑制作用——约 60%。

体外和体内试验显示, 利斯的明对胆碱酯酶的抑制作用不受合用的美金刚 (一种 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂) 影响。

毒理研究

遗传毒性:

在体外哺乳动物细胞染色体畸变试验中, 利斯的明在代谢活化条件下具有致染色体断裂作用, 而在非代谢活化条件下不具有致染色体断裂作用。利斯的明 Ames 试验、体外 HGPRT 试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:

在动物中未进行利斯的明经皮给药的生殖毒性试验。大鼠经口给予利斯的明剂量达 1.1mg/kg/天 (以碱计) 时, 未见对生育力或生殖功能的影响。在妊娠大鼠和家兔中进行的经口给药生殖毒性试验中, 未见致畸作用。

致癌性:

在大鼠剂量达 1.1mg/kg/天（以碱计）、小鼠剂量达 1.6mg /kg/天（以碱计）的经口给药致癌性试验中，利斯的明未见致癌性。

在剂量达 0.75mg /kg/天（以碱计）的小鼠皮肤致癌性试验中，利斯的明未见致癌性，该剂量下利斯的明的平均血浆暴露量（AUC）低于人最大推荐剂量（13.3mg/24 小时）下的平均血浆暴露量。

【药代动力学】

吸收

利斯的明透皮贴剂中利斯的明/卡巴拉汀吸收缓慢。在首次给药后 0.5-1 小时的滞后时间后，可在血浆中检测到利斯的明/卡巴拉汀。利斯的明/卡巴拉汀血药浓度缓慢升高，一般在 8 小时接近峰值，而峰值（ C_{max} ）常在稍后出现（10-16 小时）。达到峰值后，血药浓度在给药 24 小时的剩余时间内缓慢下降。对于多次给药（如稳态时），在用新贴剂替换旧贴剂后，血药浓度会在开始 40 分钟（平均值）内缓慢下降，直到自新贴剂吸收的药物超过体内药物的清除，然后血药浓度开始升高，大约在 8 小时达到新的峰值。在稳态时，谷值大约是峰值的 50%。这与口服给药不同，后者两次给药间期其血药浓度可降至 0（见图 1 和 2）。利斯的明透皮贴剂所有规格（尺寸）（研究范围：利斯的明透皮贴剂 4.6mg/24 小时至 17.4mg/24 小时）均存在该血药浓度的经时特点。虽然不如口服剂型明显，但随着贴剂剂量的增加，利斯的明暴露量（ C_{max} 和 AUC）还是会高于剂量比例增加。从利斯的明透皮贴剂 4.6mg/24 小时至利斯的明透皮贴剂 17.4mg/24 小时，利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时、13.3mg/24 小时和 17.4mg/24 小时相对最低剂量贴剂 4.6mg/24 小时的 AUC 分别为 2.6、4.9 和 7.8 倍。利斯的明透皮贴剂的波动系数(FI)（即峰值和谷值浓度的相对差异 $((C_{max}-C_{min})/C_{avg})$ ）范围为 0.57-0.77。这表明，贴剂比口服剂型的谷值和峰值浓度波动的程度要小（FI=3.96（口服 6mg/天）-6.24（口服 12mg/天））。根据房室模型推算，对于一般患者，利斯的明透皮贴剂 17.4mg/24 小时的暴露程度等同于口服药物量 9-10mg 2 次/日（即 18-20mg/日）；而利斯的明透皮贴剂 9.5mg/24 小时的暴露程度等同于口服药物量为 6mg 2 次/日（即 12mg/日）。

图 1 24 小时贴剂经皮给药后的利斯的明药物浓度

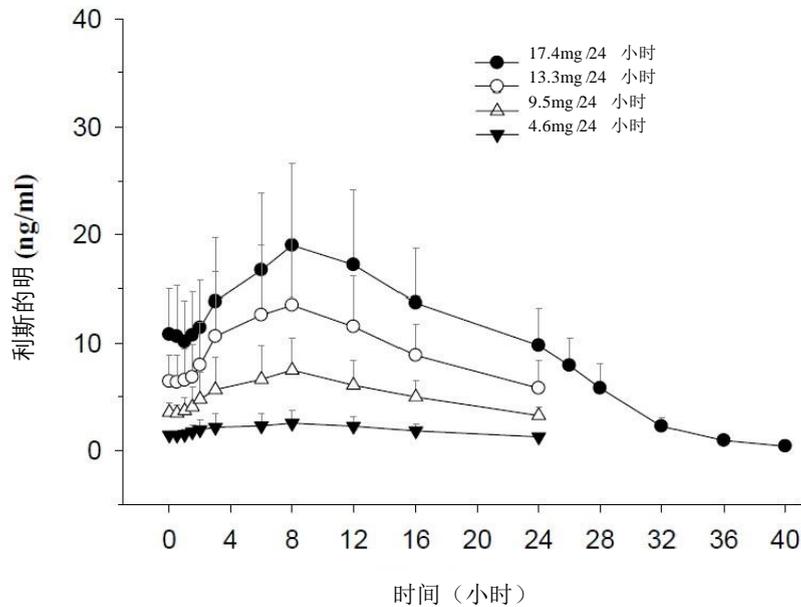
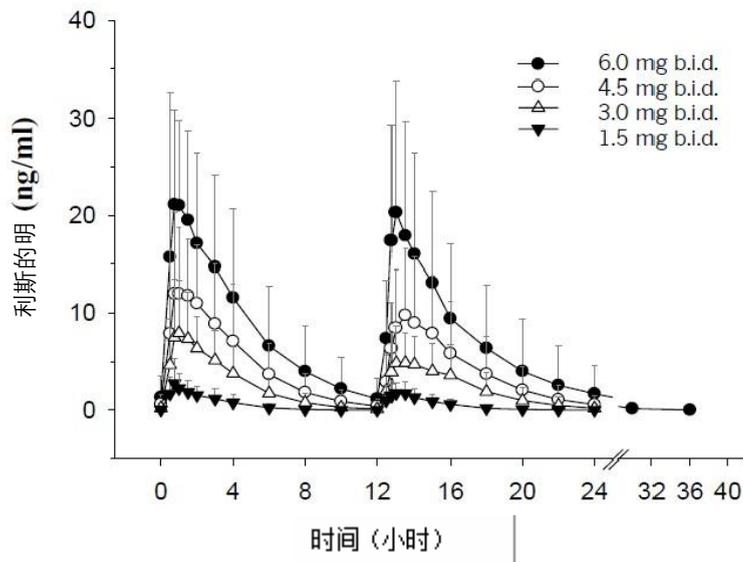


图 2 口服胶囊（2 次/日）后利斯的明/卡巴拉汀的血药浓度



在一项直接比较贴剂和口服给药的单剂量研究中：应用贴剂后，利斯的明/卡巴拉汀药代动力学参数(校正至剂量/体重(kg))的个体间差异为 43% (C_{max})和 49% (AUC_{0-24h})，而口服胶囊则分别为 74%和 103%。与此类似，在阿尔茨海默病患者重复给药的稳态研究中，利斯的明透皮贴剂受试者的药物代谢动力学参数个体差异要低于口服胶囊。在应用利斯的明透皮贴剂后，受试者个体差异至多为 45% (C_{max})和 43% (AUC_{0-24h})；而口服剂型分别为 71%和 73%。

在阿尔茨海默病患者中，稳态时的药物暴露量（利斯的明和代谢物 NAP-226-90）与体重相关。与体重为 65kg 的患者相比，体重 35kg 患者的稳态血药浓度大约是其 2 倍，而对于体重 100kg 的患者，血药浓度大约为其一半。体重对药物暴露量的影响表明，在上调药物剂量期间，应对体重非常低的患者给予格外关注（见【用法用量】）。

利斯的明经皮给药后 24 小时期间，可以很好地经贴剂释放药物，本品大约 67% 的载药量可以从透皮贴剂释放。

当贴剂用在上背部、胸部或上臂时，利斯的明（和代谢物 NAP266-90）的暴露量（ AUC_{∞} ）最高。如果不能应用于这 3 个部位，可用于其他 2 个部位（腹部和大腿）；但用药者应明白，贴剂用在这些部位时，血浆中利斯的明暴露量降低大约 20-30%。

在阿尔茨海默病患者中，未发现利斯的明/卡巴拉汀及其代谢物 NAP226-90 有相关性的蓄积；但贴剂治疗后，第 2 天的血药浓度要高于第 1 天。

分布

利斯的明/卡巴拉汀与血浆蛋白结合能力较弱（约 40%）。该药易于通过血脑屏障，表观分布容积为 1.8-2.7L/kg。

代谢

利斯的明/卡巴拉汀代谢广泛，主要通过胆碱酯酶介导的水解作用进行，代谢成为去氨甲酰基的代谢物。在体外，代谢物对乙酰胆碱酯酶的抑制作用很小（<10%）。基于体外试验，预期不会与被下列细胞色素同工酶代谢的药物发生药物动力学相互作用：CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, 或 CYP2B6。动物实验表明，主要细胞色素 P450 同工酶很少参与利斯的明/卡巴拉汀的代谢。应用利斯的明透皮贴剂后，代谢物-母体 AUC_{∞} 比大约为 0.7，而口服时为 3.5。这表明，经皮给药后代谢较少。在应用贴剂后，NAP226-90 形成较少，推测是由于不经过系统前代谢（肝脏首过）。

排泄

尿中仅存痕量利斯的明/卡巴拉汀药物原型，其代谢产物的肾脏排泄是主要消除途径。在给予 ^{14}C -利斯的明后，24 小时内绝大部分经肾迅速排泄，并在 24 小时内基本清除（>90%）。经粪便排泄的药物小于给药量的 1%。贴剂去除后的血浆表观清除半衰期约为 3 小时。肾清除率为 2.1 至 2.8 升/小时。

老年受试者

在应用利斯的明透皮贴剂的阿尔茨海默病患者中，年龄对利斯的明的暴露量无影响。

肝功能损害受试者

未在肝功能损害受试者中进行利斯的明透皮贴剂研究。在口服利斯的明/卡巴拉汀后，与健康受试者比较，轻至中度肝功能损害受试者的 C_{max} 高大约 60%，AUC 高 2 倍多。单次口服 3mg 或多次口服 6mg 每日两次，利斯的明/卡巴拉汀平均口服清除率在轻度（n=7, Child-Pugh 分数 5-6）和轻度（n=3, Child-Pugh 分数 7-9）肝功能损害患者（n=10, 活检证实的）中比健康个体（n=10）大约低 60-65%。

肾功能损害受试者

未在肾功能损害受试者中进行利斯的明透皮贴剂研究。基于群体数据的分析表明，肌酐清除率对利斯的明及其代谢物的稳态浓度没有明确的影响。

【贮藏】

常温保存；

将本品置于原包装袋中，直到使用时取出；

避免儿童误取。

【包装】

铝塑袋包装：7 贴/盒，30 贴/盒

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20200001

【进口药品注册证号】

【药品上市许可持有人】

企业名称：Luye Pharma AG

注册地址：Am Windfeld 35, 83714 Miesbach, Germany

【生产企业】

生产厂：Luye Pharma AG

生产地址：Am Windfeld 35, 83714 Miesbach, Germany

【注册代理机构】

企业名称：山东绿叶制药有限公司

注册地址：山东省烟台市高新区创业路 15 号

联系地址：山东省烟台市高新区创业路 15 号

邮 政 编 码：264670

电话号码：0535-6717618

传真号码：0535-6717718

网址：www.luye.cn

使用说明

如何应用利斯的明透皮贴剂?

- 完全按照医生告知您的方法应用利斯的明透皮贴剂。
- 医生可以根据需要改变您的剂量。
- 每次只贴 1 个利斯的明透皮贴剂。
- 利斯的明透皮贴剂仅限于皮肤贴敷使用。
- 利斯的明透皮贴剂要贴敷于清洁、干燥、无毛、完好的皮肤。
- 避免在可能与紧身衣物摩擦的部位贴敷利斯的明透皮贴剂。
- 不要在发红、发炎或有伤口的皮肤贴敷利斯的明透皮贴剂。
- 不要在应用乳液、润肤露或干粉的皮肤贴敷利斯的明透皮贴剂。
- 在每天的同时时间每 24 小时一次更换您的利斯的明透皮贴剂。贴敷贴剂前您可以用圆珠笔写下贴上利斯的明透皮贴剂的日期和时间来帮助您记住什么时候撕脱。
- 每天变换您的用药部位以避免皮肤刺激。可以贴在相同的部位，但在此次贴敷后的至少 14 天内，应避免在完全相同的位置再次贴敷。
- 当进行活动如洗澡、游泳或淋浴时检查贴剂是否松动。
- 如果您的利斯的明透皮贴剂脱落，立即贴上另一个贴剂，第二天像往常一样在同一时间更换新的贴剂。不要使用覆盖物、绷带、胶带来固定已经松动的贴剂或重新贴敷已脱落的贴剂。
- 如果您遗漏了一次给药或忘记更换您的利斯的明透皮贴剂，一旦您想起，马上贴敷下一个利斯的明透皮贴剂。不要贴敷 2 个利斯的明透皮贴剂来弥补遗漏的给药。
- 如果您遗漏了利斯的明透皮贴剂超过 3 天，在应用贴剂之前与您的医生沟通。
- 贴敷新的贴剂前您必须撕脱前一天的利斯的明透皮贴剂。
- 在您的身体上同时有超过 1 个贴剂可能导致您应用过量的药品。如果您一次偶然使用了超过 1 个利斯的明透皮贴剂，打电话给您的医生。如果您不能联系上

医生，请立即去最近的医院急诊室。

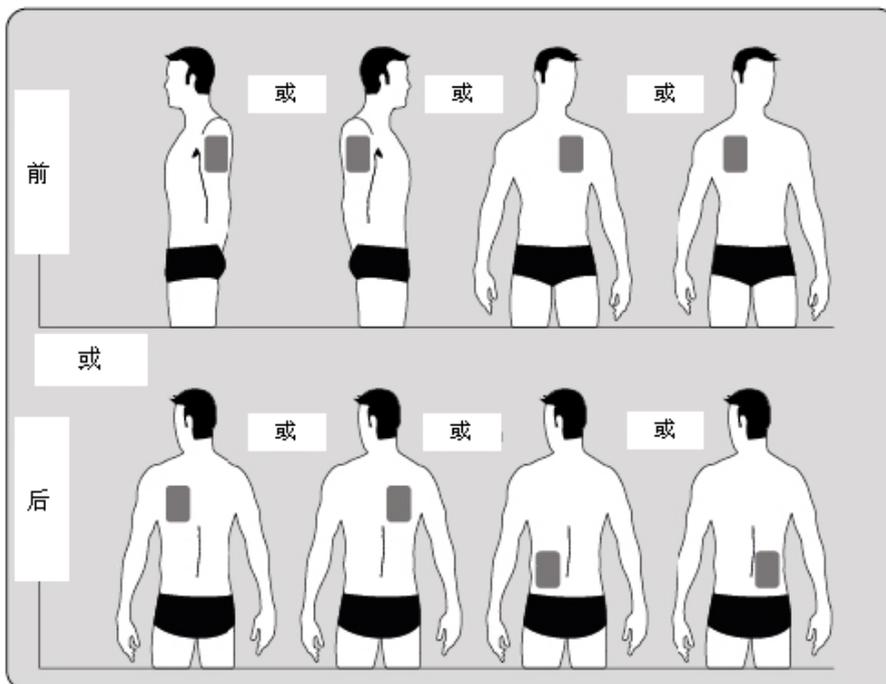
应该在哪里贴敷利斯的明透皮贴剂?

每次仅将利斯的明透皮贴剂贴于下图所示部位中的一个部位（见图 A）：

- 上背部，左边或右边
- 下背部，左边或右边
- 上臂，左边或右边
- 前胸部，左边或右边

图 A 在以下可选部位中，每天仅可在其中的一个部位贴一片利斯的明透皮贴剂，图示给出了可以贴利斯的明透皮贴剂的部位。

每次只可贴一片贴剂。请勿同时贴多片贴剂。



每天仅可使用一片利斯的明透皮贴剂，轮换贴于以下部位之一（如上图所示）：如果担心患者会取掉，请贴于上背部或下背部。如果没有此顾虑，贴剂可以贴在上臂或前胸部。避免贴在会被贴身衣物摩擦到的地方。

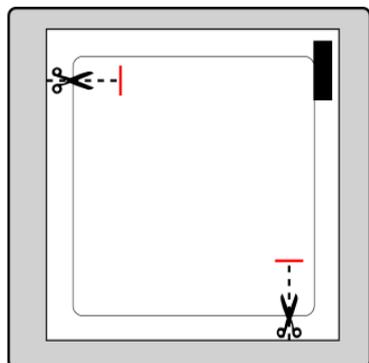
如何贴利斯的明贴剂:

贴剂是一片浅棕色塑料薄片，可粘附在皮肤上。在取用前每一片贴剂都密封在一个保护封袋中。仅在使用之前才打开封袋取出贴剂。

1. 在两个剪痕处剪开保护袋，但不要超过指示线（见图 B）。把保护袋撕开。为避免损

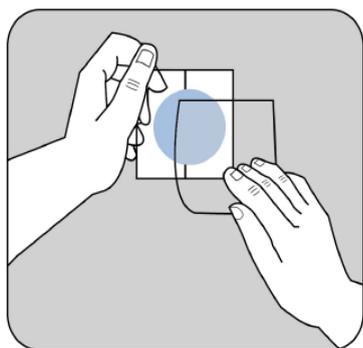
坏贴剂，剪开长度切勿超过整个保护袋。不要丢弃封袋，以备后用。切勿剪开或折叠贴剂。

图 B



2. 从保护袋中取出贴剂，从顶部、即贴剂有皮肤颜色的一侧揭除顶端的保护膜，然后丢弃。贴剂粘附面上有一层保护膜。剥掉保护膜的一边。不要用手碰粘附面。（见图 C）。

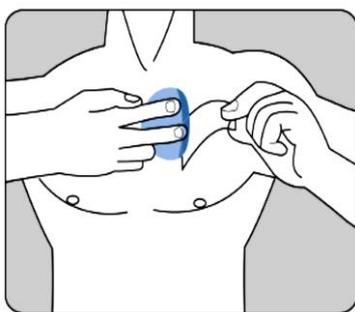
图 C



3. 将贴剂的粘附面贴在你选择的部位。

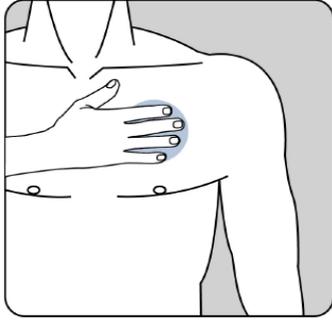
4. 剥掉保护膜的另一边。（见图 D）。

图 D



5. 紧压贴剂保证其边缘贴牢（见图 E）。

图 E



6. 贴好贴剂后用肥皂和水洗手。

如何去除利斯的明透皮贴剂：

- 轻轻拉开利斯的明透皮贴剂的一边，将其从皮肤上剥离。
- 对折贴剂并将其放入保存的原来的封袋中。
- 丢弃到垃圾桶中并注意避免让儿童和宠物接触到。
- 马上用肥皂和水洗手。

使用利斯的明透皮贴剂时应该避免什么？

碰过利斯的明透皮贴剂后不要碰眼睛。

利斯的明透皮贴剂会引起嗜睡，头晕，虚弱或眩晕。在你知道利斯的明透皮贴剂会怎样影响你之前，不要开车，操作重型机械或进行危险的活动。避免暴露长期暴露在外部热源下：譬如过强的阳光，桑拿或日光浴。