



hydrochloride 之排除速率。

有嚴謹的藥動學試驗證實同時併用 digoxin 或 cimetidine 時，並不會明顯影響 Donepezil hydrochloride 之代謝。

**適應症**

阿滋海默症。

**禁忌 依文獻記載**

對 donepezil hydrochloride 或 piperidine 衍生物有過敏反應之病患禁用。

**警語 依文獻記載**

**麻醉** : Donepezil hydrochloride 為膽素酯酶抑制剂，麻醉時，可能會加強 succinylcholine 類肌肉鬆弛作用。

**心血管症狀** : 膽素酯酶抑制剂之藥理作用可能作用在心臟竇房結及房室結。此作用能以心跳過慢或心臟傳導阻滯等症狀，發生於不論是否已有心臟傳導異常的患者身上。曾有使用 Donepezil hydrochloride 發生暈厥之報告。

**胃腸症狀** : 膽素酯酶抑制剂可能經由增加膽素神經活性，使胃腸分泌增加。因此，病患應小心觀察是否有急性或隱藏性胃腸道出血，尤其是潰瘍危險性高的病患，如有胃潰瘍病史或同時併服非類固醇抗發炎藥物（NSAID）之病患。臨床試驗已經證實 donepezil hydrochloride 與安慰劑比較，胃潰瘍和胃腸道出血的發生率並未增加。Donepezil hydrochloride 之藥理作用可能造成腹瀉、噁心及嘔吐。每日服用 10mg，上述症狀的發生率較每日服用 5mg 為高。大部份的病例，這些症狀輕微且短暫，有時候會持續 1-3 週，繼續服藥症狀會改善。

**生殖泌尿** : 雖然並無 Donepezil hydrochloride 影響生殖泌尿尿道之臨床試驗，但擬膽素神經作用可能造成膀胱排尿阻塞。

**神經症狀** : 抽搐：擬膽素神經作用可能產生全身性痙攣。然而，阿滋海默氏症也可能出現抽搐現象。

**肺部症狀** : 膽素酯酶抑制剂具擬膽素神經作用，氣喘及阻塞性肺炎之病患應小心給藥。

**注意事項 依文獻記載**

**藥物相互作用（參閱臨床藥理學：臨床藥動學：藥物相互作用）**

Donepezil hydrochloride 對其他藥物代謝之影響：尚無體內臨床試驗探討 donepezil hydrochloride 對其他經由 CYP3A4 代謝之藥物（如 cisapride、terfenadine）或（如 imipramine）廓清率之影響。然而，體外試驗證實 donepezil 與這些酶的結合率低（平均 Ki 值約 50-130 μM），因此，給與 donepezil 治療性血漿濃度（164nm）幾乎不會干擾其他藥物代謝。

Donepezil hydrochloride 是否具有酶誘導力尚未知悉。

有嚴謹的藥動學試驗探討 Donepezil hydrochloride 與 theophylline、cimetidine、warfarin、digoxin 及 ketoconazole 間藥物的相互作用，Donepezil hydrochloride 對上述藥物之藥動學變化無影響。

**其他藥物對 Donepezil hydrochloride 代謝之影響** : Ketoconazole 和 quinidine 分別是 CYP450、3A4 及 2D6 之抑制剂，在體外會抑制 donepezil 之代謝，但 quinidine 是否有臨床作用仍不明确。在一個以十八名健康志願者為對象的七天交互試驗中，ketoconazole（200mg q.d.）增加了 36% donepezil（5mg q.d.）之平均濃度（AUC<sub>0-24</sub> 及 C<sub>max</sub>）。此濃度增加的臨床關聯性尚未知悉。CYP2D6 及 CYP3A4 之誘導劑（如 phenytoin、carbamazepine、dexamethasone、rifampin 及 phenobarbital）會增加 Donepezil hydrochloride 之排除速率。

有嚴謹的藥動學試驗證實同時併用 digoxin 或 cimetidine 時，並不會明顯影響

Donepezil hydrochloride 之代謝。

**與抗膽素性藥物併用** : 因其作用機轉，膽素酯酶抑制剂可能會干擾抗膽素性藥之活性。

**與擬膽素性神經作用藥及其他膽素酯酶抑制剂併用** : 膽素酯酶抑制剂與 succinylcholine，類神經肌肉阻斷劑或膽素神經致效劑如 bethanechol 併用時會加強藥效。

**致癌性、突變性、對生殖力之影響**

在一項八十八週的致癌性研究，給予 CD-1 小鼠每日 180mg/kg 的劑量（以 mg/m² 計算，約為人體最大建議劑量 90 倍），或是在一項一百零四週的致癌性研究，給予 Sprague-Dawley 大鼠每日 30mg/kg 的劑量（以 mg/m² 計算，約為人體最大建議劑量 30 倍），沒有證據顯示 donepezil hydrochloride 具有致癌性。

在細菌之 Ames 逆轉突變試驗或是小鼠淋巴瘤促進突變之體外試驗中，donepezil 不會造成突變。在中國田鼠肺（CHL）培養細胞之染色體錯亂試驗（chromosome aberration test）中，發現有染色體碎裂作用。在小鼠體內的微核試驗（micronucleus test），donepezil 不會造成染色體碎裂，並且在大鼠體內的非計畫性 DNA 合成試驗（unscheduled DNA synthesis assay）中，donepezil 也不會造成基因毒性。

給與大鼠每日 10mg/kg（以 mg/m2 計算，約為人體最大建議劑量 8 倍）的劑量，donepezil 並不會影響生殖力。

**妊娠**

妊娠分類 C 級：在懷孕之花鼠及兔子所進行的催時性試驗中，兩種動物分別給與每日 16mg/kg 及 10mg/kg（以 mg/m² 計算，約為人體最大建議劑量 13 與 16 倍），並未發現 donepezil 會導致胎齡之證據。然而，花鼠自懷孕第 17 天至分娩後 20 天，每日投與 10mg/kg（以 mg/m² 計算，約為人體最大建議劑量 8 倍），死產的比例稍微增加， 產後 4 天，花鼠之存活率稍微降低；之後投與每日 3mg/kg 則無顯著反應。在懷孕婦女，尚無適當或控制良好之研究。懷孕婦女僅能在治療效益高於對胎兒危險性時才可使用本藥。

**授乳母親**

Donepezil 是否會被分泌至人體乳汁中尚未知悉，授乳時避免服藥。

**幼兒使用**

尚無適當且控制良好之試驗，探討幼兒服用 donepezil hydrochloride 的安全性與療效性。

**老年人使用**

阿茲海默症主要發生於 55 歲以上的年齡族群。納入 donepezil hydrochloride 臨床試驗的病患平均年齡為 73 歲；80%的病患年齡判於 65~84 歲且 49%的病患年齡為 75 歲或高於 75 歲。「臨床試驗證據」段落中關於有效性及安全性的資料是從這些病患中獲得。在多數不良事件報告中，病患年齡群≥65 歲及<65 歲並無臨床上顯著的差異性。

**不良反應 依文獻記載**

**因不良事件導致停藥。**

在臨床試驗中，每日服用 donepezil hydrochloride 5mg 之治療組，因不良事件而不須停藥之比率與安慰劑組相似，約為 5%。

病患接受七日藥物劑量從每日服 5mg 調高至 10mg，停藥之比率曾高為 13%。

最常見因不良事件導致停藥之定義為，至少 2%病患發生，且發生率為安慰劑之兩倍，如表一。

表一：對照臨床試驗，依劑量分組，最常見因不良事件導致停藥			
劑量	安慰劑	Donepezil hydrochloride 5mg/day	Donepezil hydrochloride 10mg/day
病患人數	355	350	315
事件/停藥百分比			
噁心	1%	1%	3%
腹瀉	0%	<1%	3%
嘔吐	<1%	<1%	2%

**服用 donepezil hydrochloride 最常見之不良事件**

最常見之不良事件定義為，至少有 5%病患每日服用 10mg 後發生，且發生率為安慰劑之兩倍，大部份是因為 donepezil hydrochloride 擬膽素性的作用，不良事件包括噁心、腹瀉、失眠、嘔吐、肌肉痙攣、倦怠與食慾減退，症狀通常輕微且短暫，不必調整劑量，連續服藥症狀會改善。有證據顯示不良事件發生率與劑量調整的快慢有關。在 269 位病患為期十五及三十週之開放性試驗，病患服用安慰劑，於六週內將劑量調高到每日 10mg，不良事件發生率較一週內劑量調至 10mg 低，與每日服用 5mg 相似。

表二說明一週和六週將劑量調高，發生不良事件之比較。				
表二：一週和六週調高劑量至每日 10mg，病患發生不良事件之比率				
不良事件	無劑量調整	一週調整劑量	一週調整劑量	六週調整劑量
不良事件	安慰劑（n=315）	5mg/天（n=311）	10mg/天（n=315）	10mg/天（n=269）
噁心	6%	5%	19%	6%
腹瀉	5%	8%	15%	9%
失眠	6%	6%	14%	6%
倦怠	3%	4%	8%	3%
嘔吐	3%	3%	8%	5%
肌肉痙攣	2%	6%	8%	3%
食慾減退	2%	3%	7%	3%

**臨床試驗之不良事件報告**

經高度選擇之病患，小心觀察臨床試驗所舉報之不良事件，在實際臨床經驗或其他臨床試驗中，這種發生率可能不適用，因為用藥情況、行為報告及病患治療狀況可能不同。表三列出以安慰劑對照之試驗，服用 Donepezil hydrochloride 至少有 2%之病患所發生之不良事件，且發生率比安慰劑高。一般說來，女性和年齡較大之病患較常發生不良事件。

表三：對照臨床試驗，服用 Donepezil hydrochloride 至少有 2%之病患發生不良事件，且發生率高於安慰劑			
身體系統/不良事件	安慰劑（n=355）	Donepezil hydrochloride（n=747）	
有任何不良事件發生之病患百分比	72	74	
全身性			
頭痛	9	10	
不同部位疼痛	8	9	
偶發事件	6	7	
倦怠	3	5	
心血管系統			
暈厥	1	2	
消化系統			
噁心	6	11	
腹瀉	5	10	
嘔吐	3	5	
食慾減退	2	4	
血液及淋巴系統			
淤血	3	4	
代謝與營養系統			
體重減輕	1	3	
肌肉骨骼系統			
肌肉痙攣	2	6	
關節炎	1	2	
神經系統			
失眠	6	9	
暈眩	6	8	
抑鬱	<1	3	
夢境異常	0	3	
嗜睡	<1	2	
泌尿生殖系統			
頻尿	1	2	

**臨床試驗中所見其他不良事件**

全球所做臨床試驗中，超過 1700 位病患服用過 donepezil hydrochloride，其中約 1200 位至少服用 3 個月，1000 位以上至少服用 6 個月。在美國所做之對照或非對照組試驗，共約 900 位病患，650 位病患每日服用 10mg 三個月，475 位服用 6 個月，116 位服藥超過 1 年，服藥期限由 1-1214 天。

在美國所作的三個對照組試驗與兩個開放性試驗，臨床醫師自行選用名詞，將需要緊急處置之急性症狀記錄為不良事件，為整體評估產生相同反應之病患比例，依 COSTART 詞典，將不良事件分類，並記錄全部試驗中不良事件的發生率，其分類如下述，發生率表示試驗中 900 位病患服用 donepezil hydrochloride 產生不良事件之比率，除表二及表三所列項目外，發生率至少 2 次之不良事件，按照 COSTART 詞典，將這些不良事件依身體各系統分類，且依下列定義排列：常見不良事件-100 位病患中，至少 1 位發生；不常見之不良事件-100-1000 位病患中有 1 位發生。這些事件不一定和 donepezil hydrochloride 有關，大部份案例中，安慰劑治療之病患發生率相同，美國境外所作之試驗並無其他特別的不良事件。

**全身反應** : 常見：感冒、胸痛、牙痛；不常見：發燒、臉部水腫、眶骨膜水腫、裂孔赫尼亞、眼腫、蜂窩組織炎、寒顫、全身冰冷、頭部腫脹、無精打采。

**心血管系統** : 常見：高血壓、血管擴張、心房顫動、熱潮紅、低血壓；不常見：狹心症、姿勢性低血壓、心肌梗塞、房室傳導阻斷（第一級）、鬱血性心衰竭、動脈炎、心博徐緩、末梢血管疾病、上心室心博快速、深部靜脈栓塞。

**消化系統** : 常見：大便失禁、胃腸道出血、脹氣、上腹疼痛；不常見：噯氣、齒齦炎、食慾增加、氣脹、齒骨膜腫脹、膽結石、憩室炎、流口水、口乾、熱痛感覺、胃炎、大腸急躁症、舌頭腫脹、上腹部疼痛、胃腸炎、轉胺酶增加、痔瘡、腸阻塞、口渴、黃疸、黑糞、多瀉（polydypsia）、十二指腸潰瘍、胃潰瘍。

**內分泌系統** : 不常見：糖尿病、甲狀腺腫。

**血液與淋巴系統** : 不常見：貧血、血小板增多症、血小板減少症、嗜伊紅血球過多、紅血球減少症。

**代謝與營養障礙** : 常見：脫水；不常見：痛風、低血鉀症、肌酸激化酶增加，高血糖、體重增加、乳酸去氫酶增加。

**肌肉與骨骼系統** : 常見：骨折；不常見：肌肉無力、肌肉顫動。

**神經系統** : 常見：妄想、顫抖、易怒、感覺異常、攻擊行為、暈眩、運動失調、性慾增加、不安、哭鬧異常、神經質、失語症；不常見：中風、顱內出血、短暫性腦部缺血、情緒不安、神經痛、局部冰冷、肌肉痙攣、發音障礙、步態異常、肌肉亢進、運動機能減退、神經性皮膚炎、局部麻木、妄想、發音困難、言語困難、懷有敵意、性慾降低、憂鬱、情感畏縮、眼球震顫、整律。

**呼吸系統** : 常見：呼吸困難、喉嚨痛、支氣管炎；不常見：流鼻血、鼻涕倒流、肺炎、換氣過速、肺部充血、哮喘、缺氧、因喉炎、助膜炎、肺部塌陷、睡眠時呼吸暫停、打鼾。

**皮膚與附屬部位** : 常見：皮膚癢、出汗、蕁麻疹；不常見：皮膚炎、皮膚發紅、皮膚變色、表皮角化、禿髮、黴菌性皮膚炎、帶狀疱疹、多毛、皮膚紋路多、夜間盜汗、皮膚潰瘍。

**五官感覺** : 常見：白內障、眼睛刺激感、視力模糊；不常見：乾眼症、青光眼、耳痛、耳鳴、眼眩炎、聽力降低、網膜出血、外耳炎、中耳炎、味覺異常、出血性結膜炎、耳朵嗡嗡叫、暈動病、眼前出現黑點。

**泌尿生殖系統** : 常見：小便失禁、夜尿；不常見：排尿困難、血尿、尿急感、子宮出血、膀胱炎、遺尿、攝護腺肥大、腎盂腎炎、膀胱無法排空、乳房纖維腺瘤、乳房纖維性囊腫、乳腺炎、膿尿、腎衰竭、陰道炎。

**重度阿滋海默症 依文獻記載**

**因不良事件導致停藥**

在對照性臨床試驗中，服用 donepezil hydrochloride 的病患因不良事件而必須停藥之比率約 12%，服用安慰劑的病患約 7%，這些比例是綜合三項臨床試驗之數據所得，服用 donepezil hydrochloride 的病患約為對照組之兩倍。

最常導致停藥的不良事件的定義為，至少 2% donepezil hydrochloride 組病患發生，而且發生率為安慰劑的兩倍。這些不良事件是食慾減退(2%對照安慰劑組 1%)，噁心(2%對照安慰劑組<1%)，腹瀉(2%對照安慰劑組 0%)與尿路感染(2%對照安慰劑組<1%)。

**服用 donepezil hydrochloride 最常見的不良事件**

最常見之不良事件的定義為，至少 5%服用 donepezil hydrochloride 病患發生，而且發生率是安慰劑的兩倍。大部份是因為 donepezil hydrochloride 的擬膽素性作用，包括腹瀉、食慾減退、噁心與淤血。症狀通常輕微且短暫，無須調整劑量，繼續 donepezil hydrochloride 治療會消退。

**臨床試驗之不良事件報告**

表四列出在安慰劑對照試驗中，至少有 2%服用 donepezil hydrochloride 的病患發生，而且發生率比安慰劑組高的徵候與症狀。

表四、在重度阿滋海默症之對照性臨床試驗，至少有 2%服用 donepezil hydrochloride 的病患發生，而且發生率比安慰劑組患高的不良事件			
身體系統/不良事件	安慰劑(n=392)	donepezil hydrochloride(n=501)	
有任何不良事件發生之病患百分比	73	81	
全身性			
意外	12	13	
感染	9	11	
頭痛	3	4	
疼痛	2	3	
背痛	2	3	
發燒	1	2	
胸痛	<1	2	
心血管系統			
高血壓	2	3	
出血	1	無	
暈厥	1	2	
消化系統			
腹瀉	4	10	
嘔吐	4	8	
食慾減退	4	8	
噁心	2	6	
血液與淋巴系統			
瘀血	2	5	
代謝與營養系統			
肌酸磷酸激酶(Creatine Phosphokinase)增加	1	3	
脫水	1	2	
高血脂症	<1	2	
神經系統			
失眠	4	5	
懷有敵意	2	3	
神經質	2	3	
幻覺	1	3	
嗜睡	1	2	

頭暈	1	2	
抑鬱	1	2	
神經紊亂	1	2	
情緒不穩定	1	2	
人格障礙	1	2	
皮膚與附屬部位			
濕疹	2	3	
泌尿生殖系統			
尿失禁	1	2	

在為期 12 週之 A001-315 開放性短期試驗中，跌倒的發生率在持續服用 donepezil hydrochloride 的病患(10.8%)與從安慰劑組轉為服用 donepezil hydrochloride 的病患 (0.8%)不同。此一現象在服用 donepezil hydrochloride 的病患與安慰劑組比較的雙盲試驗中並未發現。

**臨床試驗中所見其他不良事件**

在為期至少六個月的臨床試驗中，超過 600 位重度阿滋海默症病患服用過 donepezil hydrochloride，包括三個雙盲安慰劑對照試驗，其中一個延續進行為期一年的開放性臨床試驗。所有至少發生兩次的不良事件都包括在內，但表四所列項目，COSTART 術語太普通不能提供情報，或不太可能是藥物引起的除外，按照 COSTART 詞典，將這些不良事件依身體各系統分類，且依下列定義排列：**常見不良事件**-100 位病患中，至少 1 位發生；**不常見之不良事件**-100-1,000 位病患中有 1 位發生。這些不良事件不一定和 donepezil hydrochloride 有關，大部份案例中，安慰劑治療之病患發生率相近。

**全身反應** : 常見：腹痛、衰弱、黴菌感染、流行性感冒症候群；不常見：過敏反應、蜂窩性組織炎、不適、敗血症、顏面水腫、疝氣。

**心血管系統** : 常見：低血壓、心博徐緩、心電圖異常、心衰竭；不常見：心肌梗塞、心絞痛、心房纖維顫動、充血性心衰竭、周邊血管疾病、心室上期外收縮、心室期外收縮、心臟擴大。

**消化系統** : 常見：便秘、腸胃炎、大小便失禁、消化不良；*不常見*：麩胺醣轉肽酶 (gamma glutamyl transpeptidase)增加、胃炎、嘔吐困難、牙周病、胃潰瘍、牙周膿瘍、氣脹、肝功能試驗異常、噯氣、食道炎、直腸出血。

**內分泌系統** : 不常見：糖尿病。

**血液與淋巴系統** : 常見：貧血；不常見：白血球增多症。

**代謝與營養障礙** : 常見：體重減輕、周邊水腫、水腫、乳酸去氫酶增加、鹼性磷酸酶增加；不常見：高膽固醇血症、低血鉀症、血糖過低、體重增加、膽紅素血症、BUN 增加、維生素 B12 缺乏性貧血、惡病質、肌酸酐增加、痛風、低血鉀症、低蛋白質血症、缺鐵性貧血、SGOT 增加、SGPT 增加。

**肌肉與骨骼系統** : 常見：關節炎；不常見：關節病、骨折、關節病、腿部痙攣、骨質鬆軟、肌肉疼痛。

**神經系統** : 常見：精神激越、焦慮、顫抖、痙攣、游走、步態異常；不常見：淡漠、暈眩、妄想、夢境異常、腦血管意外、唾液增多、運動失調、欣快感、血管舒張、腦出血、腦梗塞、腦缺血、失智能、錐體外徑症候群、癲癇大發作、半身不遂、張力過強、運動機能減退。

**呼吸系統** : 常見：咽炎、肺炎、咳嗽增多、支氣管炎；不常見：呼吸困難、鼻炎、氣喘。

**皮膚與附屬部位** : 常見：皮疹、皮膚潰瘍、皮膚癢；*不常見*：乾癬、皮膚變色、帶狀疱疹、皮膚乾燥、出汗、蕁麻疹、大水泡與小水泡性皮疹(vesiculololous rash)。

**特殊感覺** : 不常見：結膜炎、青光眼、視覺異常、耳痛、眼淚分泌障礙。

**泌尿生殖系統** : 常見：尿路感染、膀胱炎、血尿、糖尿；不常見：陰道炎、排尿困難、頻尿、蛋白尿。

**上市後報告 依文獻記載**

Donepezil hydrochloride 上市後，已收到與其暫時相關且沒有被列在上面的志願性不良事件報告，且並不足以決定以下的這些不良事件與藥物有關：腹部疼痛、激躁、膽囊炎、精神混亂、痙攣、幻覺、心臟傳導阻滯（所有類型）、溶血性貧血、肝炎、低鈉血症、神經惡性瘤症候群、胰臟炎、皮疹、橫紋肌溶解症、Q-T 間期延長及多形性心室頻脈(torsade de pointes)、史蒂芬強生症侯群及毒性表皮壞死症侯群。

**藥物過量 依文獻記載**

**藥物過量之治療法不斷更新，任何藥物服用過量時請治毒物控制中心尋求最佳治療方法。**

如同一般藥物服用過量，首先給與支持性療法。膽素酯酶抑制剂服用過量時，可能造成膽素性危象，症狀為嚴重性噁心、嘔吐、流涎、流汗、心博徐緩、低血壓、呼吸抑制、虛脫與痙攣。呼吸肌嚴重麻痺時，可能造成死亡。Donepezil hydrochloride 過量時可用三級胺之 atropine 當解毒劑，亦可靜脈注射 atropine sulfate，初劑量由 1.0~2.0mg 開始，後續的劑量則依臨床效應來調整。曾有報告，其他擬膽素作用藥與四級抗膽素神經作用藥如 glycopyrrolate 併用時，血壓和心率有非典型性反應，Donepezil hydrochloride 和/或其他代謝物是否能藉由透析法（血液透析、腹膜透析或血液過濾）排除，尚無所知。

與劑量有關之毒性反應，在動物體內包括自主性運動力降低、伏臥的姿勢、步履蹣跚、流淚、陣理性抽搐、呼吸抑制、流涎、瞳孔縮小、顫抖、肌肉顫動和體溫下降。

**用法、用量**

**本藥須由醫師處方使用。**

**輕度至中度阿滋海默症**

對照臨床試驗中顯示 donepezil hydrochloride 5mg 和 10mg，每日服用一次有效。較高劑量 10mg 之臨床效益與 5mg 來比較，並無統計上之顯著差異。然而，依據臨床試驗中群組的平均數及劑量分析數據，donepezil hydrochloride 每日 10mg 的劑量，對於某些病患有較好的治療效果，因此，建議應由醫師依病患的情況來決定是否投與 10mg 之劑量。

**重度阿滋海默症**

由輕度至中度阿滋海默症之臨床試驗顯示，經過一週，將劑量調高為 10mg，產生膽素性不良事件的機率比 5mg 高。在開放式試驗中，經過六週，將劑量調高時，不良事件的發生率與 5mg 相同。由於 15 天尚未達到穩定狀態，又因劑量調高的速度會影響不良事件的發生率。因無統計學之數據可證實每日 10mg 之劑量較每日 5mg 可提供較佳的臨床效益，故建議由醫師依病患之情況來決定是否投與 10mg 之劑量。

Donepezil hydrochloride 應於晚上服用。Donepezil hydrochloride 可單獨服用或與食物一起服用。

**包裝與儲存方法**