

G-10790
衛署藥製字第051718號

Donepezil hydrochloride 膜衣錠，口服投與。賦形劑含 Microcrystal Cellulose, Lactose Fast Flow, Hydroxy Propyl Cellulose, Polyplasdone XL-10 及 Magnesium Sterate。膜衣成分包括 Titanium Dioxide 及 Sepifilm LP770。Ferric Oxide Yellow 作為著色劑。

目前認為阿滋海默症認知功能障礙之病因，有一部份是缺乏膽素性神經傳導物質所致。Donepezil hydrochloride 可逆性抑制乙醴膽素酯酶的水解作用，增加乙醴膽素之濃度，因而加強膽素性神經之功能，產生臨床治療效果。如果此作用機制正確，當病況更加嚴重時，由於正常功能之膽素性神經減少，donepezil 之效果可能會降低。尚無證據顯示 donepezil 會改變失智症病情進展的過程。

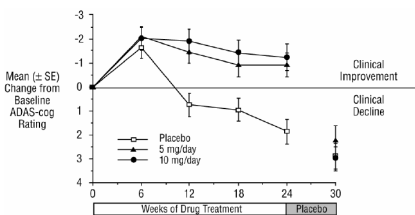
以阿滋海默症之病患為對象，在兩項隨機分配、雙盲、對照組控制之臨床試驗結果已經證實 Donepezil hydrochloride 治療輕度至中度阿滋海默症有效（病患診斷標準，採用 NINCDS 及 DSM-III-R，簡易智能狀態測驗評估（Mini-Mental State Examination） ≥ 10 或 ≤ 26 ，臨床失智評估表為 1 或 2）。參與本試驗之病人年齡介於 50-94 歲，平均 73 歲，約 62% 為女性，38% 為男性，95% 是白人，3% 是黑人，2% 是其他族群。

以阿滋海默症評估量表之認知功能部份 (cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog) 評估病患認知功能改善程度, ADAS-cog 評量表含有多項工具, 此法廣泛用於阿滋海默症病患的鑑別診斷, ADAS-cog 測試之認知功能, 包括記憶、方向感、注意力、推理、語言及行為舉止。ADAS-cog 計 0-70 分, 分數愈高, 表示心智功能愈差, 正常老年人分數可能很低, 0 或 1 分, 然而, 即使並非失智症之老人, 分數較高時並非不尋常。

參與試驗之病患，ADAS-cog 平均為 26 分，範圍介於 4-61 分之間，輕、中度 AD 滋海默症尚可自主行動的病患，longitudinal 試驗結果顯示，每年依 ADAS-cog 可得 6-12 分。但是症狀很輕或很嚴重之病患變化程度較小，因為疾病演變過程中，ADAS-cog 之敏感度並不一致，變化程度較小。Donepezil hydrochloride 試驗中，安癮劑組病人每年衰退 2-4 分。藉自醫師問診，根據照顧者提供資料，判斷病患行為的變化為依據 (Clinician's Interview Based Impression of Change that required the use of caregiver information, the CIBIC plus)，可用來評估 Donepezil hydrochloride 整體臨床治療效果。CIBIC plus 非單一工具，它不像 ADAS-cog 作為標準工具，尚在進行臨床試驗之藥品可採用不同的 CIBIC plus 表，每種之深度與架構有所不同，同樣地依 CIBIC plus 之結果，可以反應臨床用藥經驗，但不能與其他臨床試驗之 CIBIC plus 之結果直接比較。Donepezil hydrochloride 試驗中採用之 CIBIC plus 為半架構之工具，用來評估病患的四項主要功能：全體功能、認知功能、行為與日常生活能力，代表著有經驗的臨床醫師依據他們對病患觀察的結果，再加上由熟悉病患行為的照顧者定期提供資料所作之評估。CIBIC plus 依 7 點計量表來計分，1 分表示「明顯進步」，4 分表示「無變化」，7 分表示「明顯惡化」。CIBIC plus 無法與非照顧者提供之資料或其他體功能量表來評估比較。

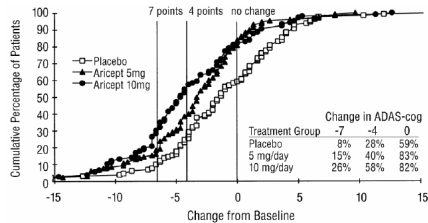
一項為期三十週之試驗，將 473 位病患隨機分組，分別投與安慰劑、Donepezil hydrochloride 5mg 或 10mg，每天一次，前二十四週用雙盲法，投與藥物治療，後面六週採單盲法，用安慰劑洗除療效。本試驗目的為探討每日服用單一劑量的 Donepezil hydrochloride 5mg 或 10mg 與安慰劑之比較。為減少膽素性影響，10mg 治療組在前七天先投與每日 5mg 之劑量。

對 ADAS-cog 之影響：圖一說明三十週後，三組病患 ADAS-cog 分數隨著時間之變化圖。治療二十四週後，每日服用 Donepezil hydrochloride 5mg 與 10mg 之病患與安慰劑組比較，ADAS-cog 變化平均值差異分別為 2.8 與 3.1 分，此差異具統計學意義。然而，每日服用 10mg，治療有效之病患人數顯然稍微多些，但兩種劑量之間的差異並無統計學意義。後面六週用安慰劑洗除藥效，兩種劑量 Donepezil hydrochloride 治療之病患與僅用安慰劑治療 30 週之病患間，ADAS-cog 分數並無差異，顯示停藥六週期間，Donepezil hydrochloride 之藥效已經減弱。並非是病情改變。並無證據顯示驟然停藥後六週會產生反彈效應。

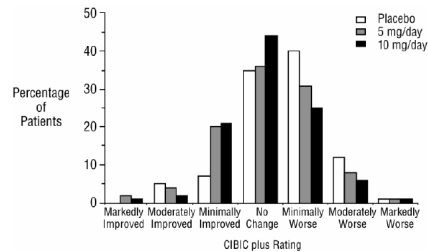


圖二說明三組病患服藥後，ADAS-cog 分數顯示有改善之病患累計百分比，如 X 軸所示。測量三種變化（由基礎值下降 7 點及 4 點或無變化）來說明藥效，插表說明每組病患治療效果的百分比。

曲線圖說明安慰劑與 Donepezil hydrochloride 治療之病患反應差異性很大，然而，藥物治療組之病患改善較多，有效治療之曲線左移至安慰劑曲線之左側，不含藥物或狀況惡化時，曲線會與安慰劑重疊或移至右側。

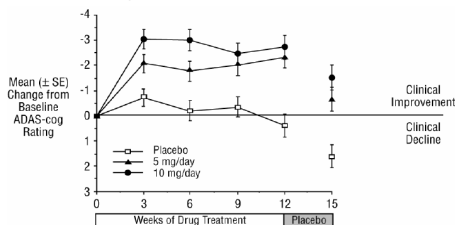


對 CIBIC plus 之影響：圖三以柱狀圖說明服藥二十四週後，三組病患 CIBIC plus 分數出現率分佈圖，每日服用 Donepezil hydrochloride 5mg 與 10mg，與安慰劑組之間，平均值差異分別為 0.35 與 0.39 分，此差異具統計學意義，但兩種劑量之間的差異則無統計學意義。



一項為期十五週之試驗，將病患隨機分組，前十二週每日分別投與單一劑量的 Donepezil hydrochloride 5mg 或 10mg，後面三週投與安慰劑洗除藥效。如同三十週之試驗，為避免產生急性膽素性作用，前七天先用 5mg 治療，再調整為每日 10mg。

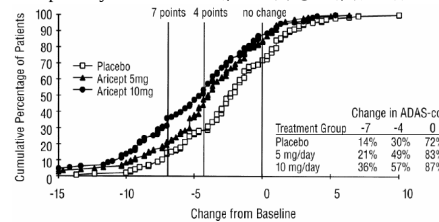
針 ADAS-cog 之影響：圖四說明十五週後，三組病患 ADAS-cog 分數隨著時間之變化圖。治療十二週後，每日服用 Donepezil hydrochloride 5mg 與 10mg 之病患與安慰劑組比較，ADAS-cog 變化平均值差異分別為 2.7 與 3.0 分，此差異具統計學意義。每日服用 10mg 治療有效之病患人數顯然比 5mg 劑量組多，然而，兩種劑量間之差異並無統計學意義。



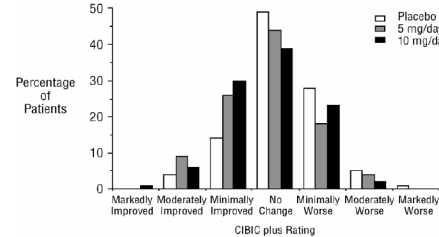
後面三週用安慰劑洗除藥效，兩種劑量 Donepezil hydrochloride 治療之病患的 ADAS-cog 分數上升，表示 Donepezil hydrochloride 停藥時藥效消失。因安慰劑洗除時間不夠長，無法測量藥效消失之速率，由三十週之試驗可說明停藥六週時，Donepezil hydrochloride 之藥效會降低。

圖五說明三組病患服藥後，ADAS-cog 分數顯示有改善的病患累計百分比，如 x 軸所示。與三十週試驗相同，同樣選擇三種變化（由基礎值下降 7 點和 4 點或無變化）來說明藥效。插表說明每組病患治療結果的百分比。

如前三十週試驗結果，曲線圖說明安慰劑或 Donepezil hydrochloride 治療組之病患反應差異性很大，然而 Donepezil hydrochloride 治療組之病患認知功能顯然改善較多。



對 CIBIC plus 之影響：圖六以柱狀圖說明治療十二週後，三組病患 CIBIC plus 分數之出現率分佈圖。第十二週時，每日服用 Donepezil hydrochloride 5mg 和 10mg，與安慰劑比較，平均值差異分別為 0.36 與 0.38 分，此差異具統計學意義。



兩項試驗中，病患年齡、性別及種族差異和 Donepezil hydrochloride 之臨床治療效果無關。

Donepezil hydrochloride 以重度阿滋海默症之病患為對象，執行三項雙盲、安慰劑對照之臨床試驗。試驗 A2501017 於瑞典執行，受試者為特護療養院之病患。試驗 E2020-J081-231 於日本執行，受試者為居家或療養院(可協助日常生活起居之機構)病患。試驗 E2020-A001-315 於美國及其他四個國家執行，受試者居住於社區或照護中心。這些試驗項目之滿分及範圍如表一所示。

表一

Domain	Instrument	Range of Scale	Best Possible Score
Cognition	SIB	0~100	100
	MMSE	0~30	30
Activities of Daily Living	ADCS-ADL-severe	0~54	54
Behavior	NPI	0~144	0
	BEHAVE-AD	0~78	0

參與這些試驗的病患不論男性或女性，年齡皆在 50 歲以上，且簡氏智能量表(MMSE)之分數等於或小於 12，並伴隨嚴重之機能性損傷。不同效能評量工具之基準值如表二所示。

表二 Mean baseline values for efficacy measures(ITT)(Studies A2051017, A001-315, J081-231 and pooled data from all three studies)

		Study identifier							Totals	
		A2501017		A001-315		J081-231				
		DON 10 mg (n=111)	PBO (n=107)	DON 10 mg (n=167)	PBO (n=157)	DON		PBO (n=102)	DON 10 mg (n=370)	PBO (n=366)
						5 mg (n=96)	10 mg (n=92)			
SIB	n	109	107	166	155	95	92	101	367	363
	Mean (SD)	54.4(23.8)	56.5(24.1)	64.6(22.8)	65.2(24.5)	62.5(23.2)	56.7(25.5)	67.0(23.0)	59.6(24.2)	63.1(24.3)
MMSE	n	111	107	167	157	96	92	102	370	366
	Mean (SD)	6.0(3.0)	6.3(3.1)	7.53(3)	7.5(3.5)	7.9(3.4)	7.4(3.4)	8.0(3.3)	7.0(3.3)	7.3(3.4)
ADCS-ADL Severe	n	109	107	151	140	96	90	102	350	349
	Mean (SD)	14.4(9.2)	14.0(8.5)	27.2(11.9)	27.3(14.3)	26.8(11.8)	24.5(12.0)	26.4(11.5)	22.5(12.4)	23.0(13.3)
NPI	n	109	107	153	144				262	251
	Mean (SD)	19.0(15.2)	19.6(15.8)	22.3(20.6)	22.1(19.8)				21.0(18.6)	21.0(18.2)
BEHAV E-AD	n					96	90	102	90	102
	Mean (SD)					9.9(7.4)	8.9(5.9)	8.2(6.1)	8.9(5.9)	8.2(6.1)

See section 5.3.5.3.1 Tables 6.0, 6.1, 6.2, 6.3
SIB, Severe Impairment Battery; MMSE, Mini-Mental State Examination; CIBIC+, Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input; ADCS-ADL-severe, Alzheimer's Disease Cooperative Study. Activities of Daily Living inventory for severe Alzheimer's disease; NPI, Neuropsychiatric Inventory; BEHAVE-AD, Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease scale; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation.

表三至表八為三項於重度阿滋海默症之臨床試驗結果。表三及表四顯示認知功能之評量結果(Severe Impairment Battery or Mini-Mental State Examination)。表五為試驗中所用到的全球性評量結果。表六是日常生活能力之評量結果。表七及表八為行為能力，試驗 A2501017 及 A001-315 之 Neuropsychiatric Inventory 和試驗 J081-231 之 BEHAVE-AD。

表三

	Study identifier							Totals	
	A2501017		A001-315		J081-231				
	DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO	DON		PBO	DON 10 mg	PBO
					5 mg	10 mg			
N	109	107	166	155	95	92	101	367	363
Baseline, mean(SD)	54.4(23.8)	56.5(24.1)	64.6(22.8)	65.2(24.5)	62.5(23.2)	56.7(25.5)	67.0(23.0)	59.6(24.2)	63.1(24.3)
End point, mean(SD)	57.9(26.8)	54.2(26.6)	65.0(25.8)	60.5(27.6)	64.9(23.2)	61.8(25.8)	62.5(25.2)	62.1(26.2)	59.2.1(26.8)
Change, LS mean(SE)	3.4(1.5)	-2.2(1.50)	0.2(1.0)	-5.1(1.0)	2.5(1.0)	4.7(1.1)	-4.2(1.0)	2.6(0.9)	-3.7(0.9)
P-value vs placebo	0.0076		0.0001		< 0.001	< 0.001		< 0.0001	
See Report A2501017 Text table9; Report E2020-A001-315 Text Table 10; Report E2020-J081-231 Text Table 11.4.1-1, section 5.3.5.3.1 Table 3.1.0. Table 3.1.0.a. Text Table2.									
Analysis of covariance									
SIB, Severe Impairment Battery; ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean									

表四

		Study identifier			
		A2501017		A001-315	
		DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO
N		95	98	167	157
Baseline, mean(SD)		5.8(3.1)	6.3(3.0)	7.5(3.2)	7.5(3.5)
N		95	98	150	141
End point, mean(SD)		7.3(5.1)	6.5(4.6)	8.1(5.1)	7.6(4.7)
Change, LS mean(SE)		1.5(0.4)	0.1(0.4)	0.7(0.3)	0.0(0.3)
P-value vs placebo		0.009		0.0267	

See Report A2501017 Text table 14; Report E2020-A001-315 Text Table 15
Subjects who had both baseline and post baseline assessments
Subjects who had baseline assessments
Analysis of covariance with baseline score as a covariate
MMSE, Mini-Mental State Examination; ITT-LOCF, intent-to treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation; LS, least error of the mean.

表五

		Study identifier						
		A2501017		A001-315		J081-231		
		DON 10 mg (n=111)	PBO (n=107)	DON 10 mg (n=162)	PBO (n=154)	DON		PBO (n=100)
						5 mg (n=96)	10 mg (n=90)	
Marketed improvement, n(%)		7(6.3)	2(1.9)	4(2.5)	3(1.9)	0	0	0
Moderate improvement, n(%)		23(20.7)	17(15.9)	6(3.7)	1(0.6)	4(4.2)	7(7.8)	6(6.0)
Minimal improvement, n(%)		29(26.1)	22(20.6)	35(21.6)	31(20.1)	27(28.1)	35(38.9)	18(18.0)
No change, n(%)		29(26.1)	39(36.4)	62(38.3)	45(29.2)	26(27.1)	20(22.2)	30(30.0)
Minimal decline, n(%)		13(11.7)	20(18.7)	29(17.9)	49(31.8)	30(31.3)	19(21.1)	34(34.0)
Moderate decline, n(%)		9(8.1)	6(5.6)	22(13.6)	19(12.3)	9(9.4)	9(10.0)	11(11.0)
Marketed decline, n(%)		1(0.9)	1(0.9)	4(2.5)	6(3.9)	0	0	1(1.0)
P-value vs. placebo		0.955		0.091		0.151	0.003	
See Report A2501017 Text Table 15; A001-315 Appendix Table 4.2.3; Report J081-231, Text Table 11.4.1.2 CGI-I, Clinical Global Impression of Improvement CIBIC+, Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input Cochran-Mantel-Haenszel row means score test ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil. PBO, placebo								

表六

		Study identifier					
		A2501017		A001-315		J081-231	
		DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO	DON	
						5 mg	10 mg

Baseline							
n	109	107	162	152	96	90	102
Mean(SD)	14.4(9.1)	14.0(8.5)	27.3(11.7)	26.7(14.1)	26.6(11.7)	24.5(12.0)	26.4(11.5)
Endpoint							
n	109	107	151	140	96	90	102
Mean(SD)	13.0(9.4)	11.0(8.3)	25.5(12.8)	24.8(14.6)	26.5(11.7)	24.3(12.7)	25.3(12.2)
Change, LS mean(SE)	-1.4(0.5)	-3.0(0.5)	-1.8(0.5)	-2.5(0.6)	-0.1(0.6)	-0.3(0.6)	-1.1(0.5)
Treatment difference	1.7		0.7		1.0	0.8	
P-value vs. placebo	0.029		0.357		0.093	0.148	

See Report A2501017 Text Table 9; Report E2020-A001-315 Text Table 16; Report E2020-J081-231 Text Table 11.4.1-5
2 patients in the ITT population did not have post-baseline ADCS-ADL-severe assessments and are not included in the ADCS-ADL-severe analysis
Analysis of covariance
ADCS-ADL-severe, Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living inventory for severe Alzheimer's disease
ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, Standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean.

表七

		Study identifier			
		A2501017		A001-315	
		DON 10 mg		PBO	
Baseline					
n		109	107	166	157
Mean(SD)		19.0(15.2)	19.6(15.8)	22.7(20.6)	22.2(19.4)
Endpoint					
n		109	107	153	144
Mean(SD)		15.9(15.5)	17.8(17.3)	21.1(19.4)	19.9(20.4)
Change, LS mean(SE)		-3.2(1.3)	-1.7(1.4)	-1.9(1.3)	-3.3(1.4)
Treatment difference		-1.5		1.4	
P-value vs. placebo		0.43		0.46	

See Report A2501017 Post Text Table 13.4.2.7; Report E2020-A001-315, Post Text table 5.2.1
Analysis of covariance with baseline score as a covariate
NPI, neuropsychiatric inventory; ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo
SD, standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean.

表八

	Study identifier		
	J081-231		
	DON		PBO
	5 mg	10 mg	
Baseline			
n	96	90	102
Mean(SD)	9.9(7.4)	8.9(5.9)	8.2(6.1)
Endpoint			
n	96	90	102
Mean(SD)	9.1(7.7)	8.8(8.1)	7.9(6.5)
Change, LS mean(SE)	-0.5(0.6)	-0.1(0.6)	-0.5(0.6)
P-value vs. placebo	0.481	00692	

See Report J081-231, Text table 11.4.1-4
Analysis of covariance
BEHAVE-AD, behavioural pathology in Alzheimer's disease scale; ITT, intent-to-treat; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean.

試驗 A2501017 及 E2020-J081-231 依據事前定義之療效指標判定為陽性(positive)試驗，因為服用 Donepezil hydrochloride 病患的療效與安慰劑組比較具統計意義。試驗 E2020-A001-315 則為支持性(supportive)試驗，因為只在二個主要療效指標中之一個顯示統計學意義。

臨床藥動學 依文獻記載

Donepezil 口服吸收良好，生體可用率相當於 100%，3-4 小時可達最高血漿濃度。每日投與 1-10mg 一次，藥動學呈線性變化，食物和服藥時間（早上與晚上）不會影響吸收速率與吸收量。Donepezil 排除半衰期為 70 小時，平均廓清率（Cl/F）為 0.13L/hr/kg。重覆給藥後，血漿內之 donepezil 累積 4-7 倍，15 天內血漿濃度可達穩定狀態，此時，藥物之分佈體積為 12L/kg。大約 96% 之 donepezil 會與人體血漿蛋白結合，主要是白蛋白（約 75%）與 alpha-acid glycoprotein（約 21%），濃度範圍超過 2-1000 ng/ml。Donepezil 以完整藥物或代謝成四種主要代謝物再由尿液排出，其中兩種代謝物仍具藥效，其他還有少許含量較少的代謝物，目前尚未完全確認全部的成分。Donepezil 經由 CYP450 isoenzymes 2D6 與 3A4 代謝，再經過 glucuronidation。將藥物經 ¹⁴C 標的，以血漿中藥物放射線含量來表示投與劑量的百分比，完整的 donepezil 佔 53%，6-O-desmethyl donepezil 佔 11%，後者在體外抑制乙酰膽素酯酶的活性與 donepezil 相同，在血漿內，其濃度則約與 20% donepezil 相同。十天後，由尿液及糞便回收之放射線同位素含量分別為總劑量之 57%和 15%，28%無法回收，尿液回收物中約 17%的 donepezil 未經代謝。

特殊注意事項 依文獻記載

肝病：在一項以十個穩定型酒精性肝硬化病人為對象之試驗，與十位年齡及性別相似之健康受試者比較，Donepezil hydrochloride 之廓清率降低 20%。
腎臟病：在一項以十一位中度至嚴重腎功能受損（Clcr<18mL/min/1.73m²）病患之試驗中，與十一位年齡及性別相似的健康受試者比較，Donepezil hydrochloride 之廓清率並無差異。
年齡：尚無嚴謹的試驗探討年齡對 Donepezil hydrochloride 藥動學變化之影響。然而，以 Donepezil hydrochloride 治療阿滋海默症的老年人時，所測得之平均血漿濃度值與年輕健康志願受試者相似。
性別與種族：並無特殊藥動學試驗探討性別與種族對 Donepezil hydrochloride 藥效變化之影響。然而，回顧藥動學資料，顯示性別與種族（日本及高加索人）並不影響 Donepezil hydrochloride 之廓清率。

藥物相互作用 依文獻記載

與血漿蛋白結合力高之藥物：本藥與血漿蛋白的結合力很高（96%）。與其他藥物，如 furosemide、digoxin 及 warfarin 進行體外藥物置換試驗，濃 0.3-10 μ g/ml 之 Donepezil

hydrochloride 不影響 furosemide (5μ g/ml) , digoxin (2μ g/ml) 及 warfarin (3μ g/ml) 與人體白蛋白結合力。相同地，furosemide、digoxin 及 warfarin 亦不影響 Donepezil hydrochloride 與人體白蛋白結合。

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 CYP2D6（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 間的藥物相互作用，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 之抑制劑，在體外會抑制 donepezil 之代謝，但 quinidine 是否具有臨床作用仍不明確。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（AUC₀₋₂₄ 及 C_{max}）。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）能增加 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。

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。

警语 依文獻記載

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

心血管症狀：膽素酯酶抑制劑之藥理作用可能作用在心臟實房結及房室結。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：膽素酯酶抑制劑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：膽素酯酶抑制劑具擬膽素神經作用，氣喘及阻塞性肺病之病患應小心給藥。

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 μ M），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 之抑制劑，在體外會抑制 donepezil 之代謝，但 quinidine 是否具有臨床作用仍不明確。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（AUC₀₋₂₄ 及 C_{max}）。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。

與抗膽素性藥物作用：因其作用機轉，膽素酯酶抑制劑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劑併用：膽素酯酶抑制劑與 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 會導致胎貳之證據。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的研究。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，因不良事件而必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				
	無劑量調整		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列舉之不良事件，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、膿腫、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、心悸徐緩、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：大便秘禁、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、齒骨膜膿腫、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、黑異、多渴（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、眼瞼炎、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 治療會消滅。

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病患高的不良事件		
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	2
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，將這些不良事件依系統各系統分類，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、心悸徐緩、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、胃胃炎、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、嚥物困難、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、關節痛、腿部痙攣、骨質鬆、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(vesiculolllous 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)、史蒂芬強生症候群及毒性表皮壞死症候群。

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洽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。膽素酯酶抑制劑服用過量時，可能造成膽素性危象，症狀為嚴重性噁心、嘔吐、流涎、流汗、心律徐緩、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、流涎、陣攣性抽搐、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，依據臨床試驗中組組的平均分數及劑量分析數據，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

內貝思膜衣錠 10 毫克 Nepes F.C. Tablets 10mg 含有 10mg donepezil hydrochloride，2~1,000 錠鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

儲存：25℃ 以下儲存。

委託者：瑞蒙生技有限公司

地 址：新北市汐止區新台五路一段 97 號 17 樓之 2

製造廠：健亞生物科技股份有限公司

地 址：新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路一號