

憶可朗 膜衣錠 5 毫克 10 毫克

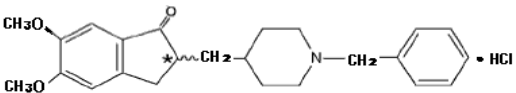
Epalon F.C.Tablets 5 mg 10 mg

□組成：Each F.C. tablet contains:

Donepezil hydrochloride 5 mg
Donepezil hydrochloride10mg

Donepezil hydrochloride 是乙醯膽素酯酶之可逆性抑制劑，化學式為(±)-2, 3-dihydro-5, 6- dimethoxy-2- [(1-(phenyl- methyl)-4-piperidinyl) methyl] -1H-inden-1-one hydrochloride。藥理學文獻俗稱 Donepezil hydrochloride 為 E2020，其分子式為 C₂₄H₂₉NO₃HCl，分子量 415.96。Donepezil hydrochloride 為白色結晶粉末，極易溶於 chloroform，可溶於水及冰醋酸，微溶於酒精及 acetonitrile，不溶於 ethyl acetate 及 n-hexane。

化學構造為：



□適應症

輕度~中度阿茲海默氏病之癡呆(失智)症狀。

□用法、用量 【依文獻記載】

本藥須由醫師處方使用。

對照臨床試驗顯示 Donepezil 5mg 和 10mg，每日服用一次，每次 5mg，若有必要，可依病人臨床反應，在服用 5mg 四～六週後，再將劑量調高至每日 10mg 之最高劑量。因此應由醫師及病患反應決定是否授與 10mg 之劑量。由對照臨床試驗顯示經過一週將劑量調高為 10mg，產生膽素性不良反應的機率比 5mg 高，在開放式試驗，經過六週，將劑量調高時，不良反應發生率與 5mg 相同，因此，15 天無法達到穩定狀態，且劑量調高速度會影響不良事件發生率，故病患應服用 5mg 四～六週後，再將劑量調高為每日 10mg。

Donepezil 應於晚上臨睡前服用。

□臨床藥理學【依文獻記載】

目前認為阿茲海默氏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 可逆性抑制乙醯膽素酯酶的水解作用，增加乙醯膽素之濃度；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。

* 臨床試驗證據

依文獻記載，以阿茲海默氏症之病患為對象，在兩項隨機分配、雙盲、對照組控制的臨床試驗結果已經證實 Donepezil 治療阿茲海默氏症有效(病患判斷標準，採用 NINCDS 及 DSM-III-R，簡式智能量表(Mini-Mental State Examination)≥10 或≤26，臨床失智評分表為 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。

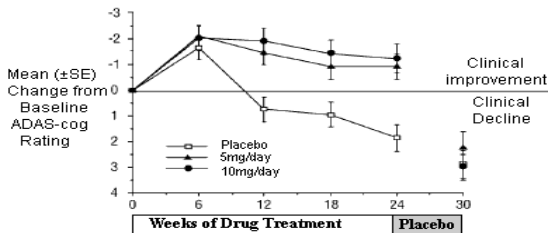
* 試驗結果之判定：依文獻記載，每次試驗用雙重結果評估法(dual outcome assessment strategy)判定 Donepezil 之療效。以阿茲海默氏症評估量表之認知功能部分(cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog)評估病患認知功能改善程度，ADAS-cog 評分表含多項工具，此法廣泛用於阿茲海默氏症病患的鑑別診斷，選擇性測試認知功能，包括記憶、方向感、注意力、推理、語言及行為舉止。ADAS-cog 計 0-70 分，分數愈高，表示心智功能愈差，正常老年人分數可能很低，0 或 1 分，然而，即使並非失智症之老人，分數稍高時並非不尋常。參與試驗之病患，ADAS-cog 平均為 26 分，範圍介於 4-61 分之間，輕、中度阿茲海默氏症尚可自主行動的病患，依 longitudinal study 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。Donepezil 試驗中，安慰劑組病人每年衰退 2-4 分。藉由醫師問診，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 整體臨床治療效果，此法須由照顧者提供病患之資料。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 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表來評估比較。

* 三十週試驗【依文獻記載】

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 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 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。

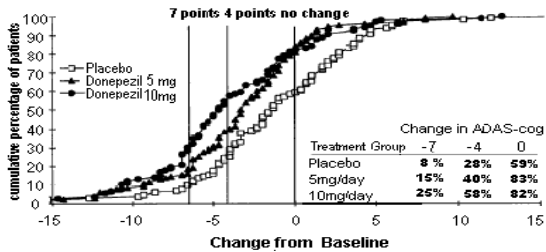
對 ADAS-cog 之影響：圖一說明三十週後，三組病患 ADAS-cog 分數隨著時間之變化圖。治療二十四週後，每日服用 Donepezil 5mg 與 10mg 之病患與安慰劑組比較，ADAS-cog 變化平均值差異分別為 2.8 與 3.1 分，此差異具統計學意義。然而，每日服用 10mg，治療有效之病患人數顯然稍微多些，但兩種劑量之間的差異並無統計學意義。

後面六週用安慰劑洗除療效，兩種劑量 Donepezil 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 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。



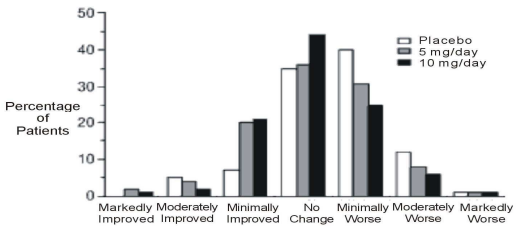
圖一、治療二十四週，病患 ADAS-cog 分數隨時間改變之變化圖

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 點和 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 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。



圖二、採雙盲方法，治療二十四週，ADAS-cog 分數之病患累計百分比
(The Percentage of Randomized Patient Who Completed the Study Were :
Placebo 80%, 5mg/day 85% and 10mg/day 68%)

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 分數出現率分布圖，每日服用 Donepezil 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。

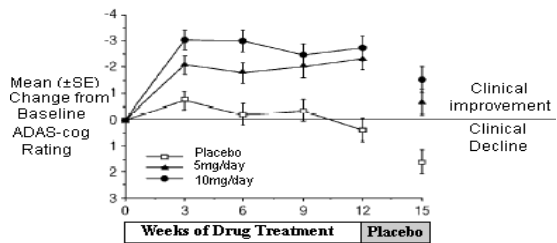


圖三、二十四週時 CIBIC plus 分數之出現率分布

*十五週試驗【依文獻記載】

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 5mg 或 10mg，後面三週投與安慰劑洗除療效。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。

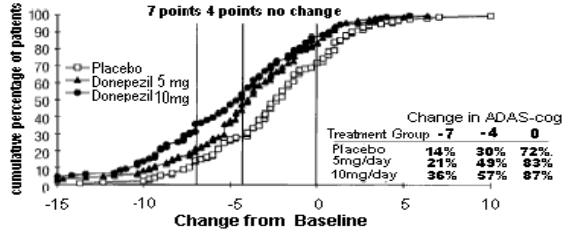
1.對 ADAS-cog 之影響：圖四說明十五週後，三組病患 ADAS-cog 分數隨著時間之變化圖。治療十二週後，每日服用 Donepezil 5mg 與 10mg 之病患與安慰劑組比較，ADAS-cog 變化平均值差異分別為 2.7 與 3.0 分，此差異具統計學意義。每日服用 10mg 治療有效之病患人數顯然比 5mg 劑量組多，然而，兩種劑量間之差異並無統計學意義。



圖四、治療十五週，病患 ADAS-cog 分數隨時間改變之變化圖

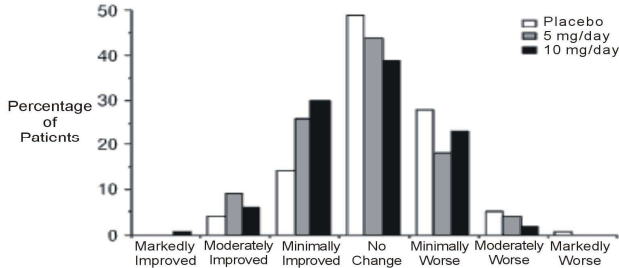
後面三週用安慰劑洗除療效，兩種劑量 Donepezil 治療之病患的 ADAS-cog 分數上升，表示 Donepezil 停藥時藥效消失。因安慰劑洗除時間不夠長，無法測量藥效消失之速率，由三十週之試驗可說明停藥六週時，Donepezil 之藥效會降低。

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，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。如同三十週試驗結果，曲線圖說明安慰劑或 Donepezil 治療組之病患反應差異性很大，然而 Donepezil 治療組之病患認知功能顯然改善較多。



圖五、ADAS-cog 分數改變之病患累計百分比
(The percentages of Randomized Patient Within Each Treatment Group
Who Completed the study Were: Placebo 93% and 10 mg/day 82%)

2.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 分數之出現率分布圖。第十二週時，每日服用 Donepezil 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。



圖六、十二週時 CIBIC plus 分數之出現率分布

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

□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(CI/F)為 0.13L/hr/kg。重複給藥後，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 12 L/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 alpha₁-acid glycoprotein (約 21%)，濃度範圍超過 2-1000ng/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%，後者在體外抑制乙醯膽素脂酶的活性與 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】

1.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 之廓清率降低 20%。
2.腎臟病：在一項以十一位中度至嚴重腎功能受損(CIcr<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 之廓清率並無差異。
3.年齡：尚無嚴謹的試驗探討年齡對 Donepezil 藥動學變化之影響。然而，以 Donepezil 治療阿茲海默氏症的老年人時，所測得之平均血漿濃度值與年輕健康志願受試者相似。
4.性別與種族：並無特殊藥動學試驗探討性別與種族對 Donepezil 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 之廓清率。

□藥物相互作用【依文獻記載】

1.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，濃度 0.3-10µg/ml 之 Donepezil 不影響 furosemide(5µg/ml)，digoxin(2µg/ml) 及 warfarin(3µg/ml)與人體白蛋白結合力。相同地，furosemide、digoxin 及 warfarin 亦不影響 Donepezil 與人體白蛋白結合。

2.Donepezil 對其他藥物代謝之影響：尚無體內臨床試驗探討 Donepezil 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 50-130µM)，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 是否具有酶誘導力尚未知悉。

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

3.其他藥物對 Donepezil 代謝之影響：Ketoconazole 和 quinidine 分別是 CYP450、3A4 和 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(AUC 0-24 及 Cmax)。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 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 之代謝。

□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 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 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 與安慰劑比較，胃潰瘍和胃腸道出血的發生率並未增加。Donepezil 之藥理作用可能造成腹瀉、嘔心及嘔吐。

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 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】

1.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 對其他藥物代謝之影響：尚無體內臨床試驗探討 Donepezil 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 50-130μM)，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 是否具有膽誘導力尚未知悉。

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

其他藥物對 Donepezil 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 Cmax)。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 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 之代謝。

與抗膽素性藥物併用：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。

Donepezil 可單獨服用或與食物一起服用。

2.致病性、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 具有致病性。

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。

3.妊娠

妊娠分類 C 級：在懷孕之花鼠及兔子所進行的催畸性試驗中，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 會導致畸胎之證據。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。

4.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。

5.幼兒使用

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

6.老年人使用

阿茲海默氏症主要發生於 55 歲以上的年齡族群。納入 Donepezil 臨床試驗的病患平均年齡為 73 歲；80%的病患年齡介於 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 歲並無临床上顯著的差異性。

□不良反應【依文獻記載】

1.因不良事件導致停藥。

在臨床試驗中，每日服用 Donepezil 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，停藥之比率增高為 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 5mg/day	Donepezil 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%

2.服用 Donepezil 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，XXX 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。在 269 位病患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)	10 mg/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%

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 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 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(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

4.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，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，將需要緊急處理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 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，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 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、腰腫、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、上室室心悸快速、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：噎氣、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、大腸急驟症、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、咽喉炎、肋膜炎、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、眼險炎、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。

5.上市後報告

Donepezil 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、胰臟炎及皮疹。

□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、心悸徐緩、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 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反應，Donepezil 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。

□儲存：25℃以下儲存。

□包裝：

5mg: 2~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。 衛署藥製字第 049493 號 G.M.P.:G—10113

10mg: 2~1000 粒塑膠瓶裝及鋁箔盒裝。 衛署藥製字第 049348 號 G.M.P.:G—10031



南光化學製藥股份有限公司

台灣·台南縣新化鎮中山路1001號

TEL:(06)5984121(代表) FAX:(06)5981845