

# 得憶膜衣錠 5 毫克

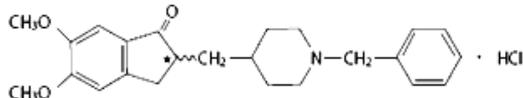
## Arcdone F.C. Tablets 5 mg(Donepezil hydrochloride 製劑)

網號：E121

成分：Each Tablet contains : Donepezil Hydrochloride 5 mg

### 【組成】

Donepezil hydrochloride 是乙酰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]-1 H-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。化學構造如右：



### 藥理特性：

(藥理學)

依文獻刊載 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 可逆性抑制乙酰膽素酯酶的水解作用，增加乙酰膽素之濃度，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 會改變失智症病情發展的過程。

### 【臨床試驗證據】(依文獻記載)

#### 輕度至中度阿滋海默症

以阿滋海默症之病患為對象，在兩項隨機分配、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗結果已證實 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 且 ≤ 26，臨床失智評分表為 1 或 2)。參與本試驗之病患年齡介於 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：**每次試驗以雙重結果評估法(dual outcome assessment strategy)來判定 Donepezil hydrochloride 之療效。

病患認知功能改善的程度，以阿滋海默症評量表之認知功能部份(cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog)來評估。ADAS-cog 評量表包含多項工具，已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 計分範圍為 0-70 分，分數愈高，表示心智功能愈差，正常老年人的分數可能很低，0 或 1 分，然而，非失智症之老人，分數稍高時也並非不尋常。

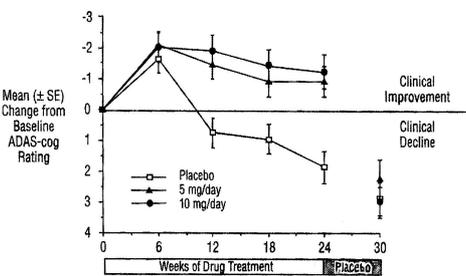
參與試驗之病患，ADAS-cog 平均為 26 分，範圍介於 4-61 分之間，尚可自主行動之輕度至中度阿滋海默症病患，依 longitudinal study 結果顯示，每年 ADAS-cog 可得 6-12 分。但是症狀很輕或很嚴重之病患，因疾病演變過程中，ADAS-cog 之敏感度並不一致，變化程度較小。Donepezil hydrochloride 試驗中，安慰劑組病患每年大約衰退 2-4 分。Donepezil hydrochloride 整體臨床治療效果的評估，可藉由醫師問診並根據照顧者所提供資料來判斷病患行為的變化為依據(Clinician's Interview Based Impression of Change that required the use of caregiver information, the CIBIC plus)。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，用來評估病患的主要四項功能：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(CIBIC)或其他體功能量表來評估比較。

#### 三十週試驗

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 5 mg 或 10 mg，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，用安慰劑消除療效。本試驗之目的為探討每日服用單一劑量的 Donepezil hydrochloride 5 mg 或 10 mg 與安慰劑之比較。為減少偏性影響，10 mg 治療組在前七天先投與每日 5 mg 之劑量。

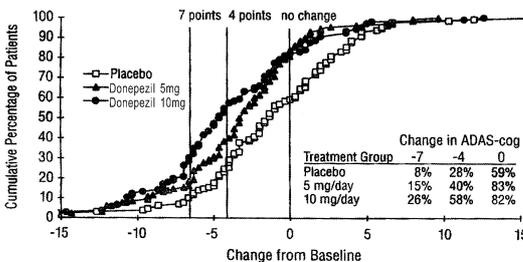
#### 對 ADAS-cog 之影響：

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 5 mg 與 10 mg 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 10 mg，治療有效之病患人數顯然稍多些，但兩種劑量之間的差異並無統計學意義。後面六週用安慰劑消除療效，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

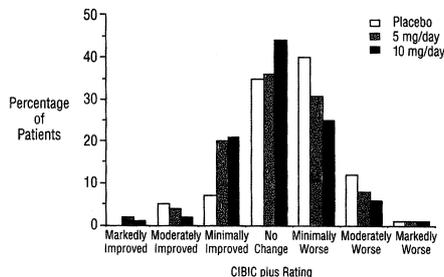
圖二說明三組病患服藥後，ADAS-cog 分數顯示有改善之病患累計百分比，如 X 軸所示。測量三種變化(由基礎值下降 7 點和 4 點或無變化)來說明藥效，插表說明每組病患治療效果的百分比。曲線圖說明安慰劑與 Donepezil hydrochloride 治療之病患反應差異性很大，然而，藥物治療組之病患改善較多，有效治療之曲線會左移至安慰劑曲線之左側。當不含藥物或狀況惡化時，曲線會與安慰劑重疊或移至右側。



圖二：採雙盲方法，治療二十四週，ADAS-cog 分數改變之病患累計百分比 (The Percentages of Randomized Patients Who Completed the Study Were: Placebo 80%, 5 mg/day 85% and 10 mg/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 分數出現率分佈圖，每日服用 Donepezil hydrochloride 5mg 與 10mg 與安慰劑組之間的平均值分別為 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。



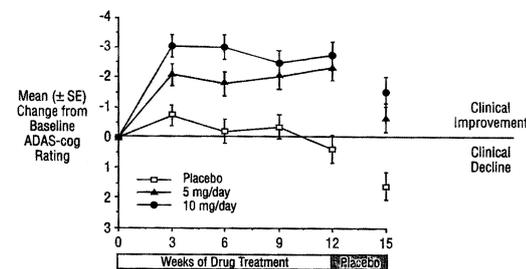
圖三：二十四週時 CIBIC plus 分數之出現率分佈。

#### 十五週試驗

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 5 mg 或 10 mg，後面三週投與安慰劑消除療效。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 5 mg 治療，再調整為每日 10 mg。

#### 對 ADAS-cog 之影響

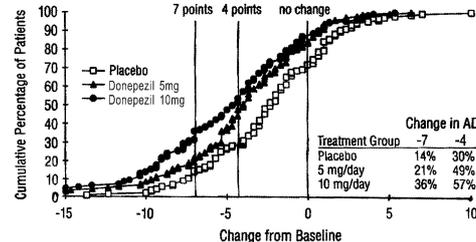
圖四說明十五週後，三組病患 ADAS-cog 分數隨著時間之變化圖。治療十二週後，每日服用 Donepezil hydrochloride 5 mg 與 10 mg 之病患與安慰劑組比較，ADAS-cog 變化平均值差異分別為 2.7 與 3.0 分。此差異具統計學意義。每日服用 10 mg 治療有效之病患人數顯然比 5 mg 劑量組多，然而，兩種劑量間之差異並無統計學意義。



圖四：治療十五週，病患 ADAS-cog 分數隨時間改變之變化圖

後面三週用安慰劑消除療效，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。因安慰劑消除時間不夠長，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 分數顯示有改善之病患累計百分比，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效果的百分比。

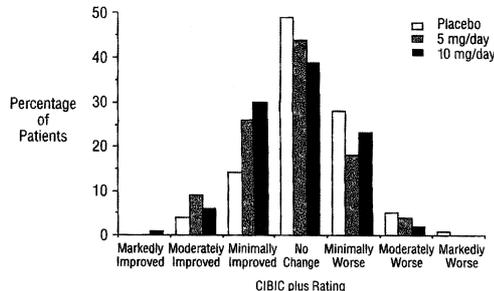


如同三十週試驗結果，曲線圖說明安慰劑或 Donepezil hydrochloride 治療組之病患反應差異性很大，然而 Donepezil hydrochloride 治療組之病患認知功能顯然改善較多。

圖五：ADAS-cog 分數改變之病患累計百分比。(The Percentages of Randomized Patients Within Each Treatment Group Who Completed the Study Were: Placebo 93%, 5mg/day 90% and 10 mg/day 82%)

#### 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 5 mg 與 10mg，與安慰劑比較的平均值差異分別為 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。



圖六：十二週時 CIBIC plus 分數之出現率分佈。

#### 重度阿滋海默症

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。

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，且簡式智能量表(MMSE)之分數等於或低於 12。並伴隨嚴重之機能性損傷。不同效能測量工具之基準值如表二所示。

表二 Mean baseline values for efficacy measures(ITT) (Studies A2501017, A001-315, J081-231 and pooled data from all three studies)

		Study identifier						Totals		
		A2501017		A001-315		J081-231		DON	PBO	
		DON	PBO	DON	PBO	DON	PBO			
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)	7.5(3.3)	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)	26.6(11.8)	24.5(12.0)	26.4(11.5)	22.5(12.4)
NPI	n	109	107	153	144				262	251
	Mean(SD)	19.0(15.2)	19.6(15.8)	22.5(20.6)	22.1(19.8)				21.0(18.6)	21.0(18.2)
BEHAVE-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。表六為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。

	Study identifier								Totals	
	A2501017		A001-315		J081-231		DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO
	DON 10 mg	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(26.8)	
Change, LS mean(SE)	3.4(1.5)	-2.2(1.5)	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 <sup>a</sup>	0.0076		0.0001		<0.001	<0.001		<0.0001		

See Report A2501017 Text Table 9; 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 Table 2.

<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup>	98 <sup>b</sup>	167 <sup>a</sup>	157 <sup>b</sup>
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 <sup>a</sup>	0.009		0.0267	

See Report A2501017 Text Table 14; Report E2020-A001-315 Text Table 15

<sup>a</sup> Subjects who had both baseline and post baseline assessments <sup>b</sup> Subjects who had baseline assessments  
<sup>a</sup> 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 squares; SE, standard error of the mean.

表五

	Study identifier					
	A2501017 <sup>a</sup>		A001-315 <sup>b</sup>		J081-231 <sup>c</sup>	
	DON 10 mg (n=111)	PBO (n=107)	DON 10 mg (n=162)	PBO (n=154)	DON 5 mg (n=96)	DON 10 mg (n=90)
Marked improvement, n(%)	7(6.3)	2(1.9)	4(2.5)	3(1.9)	0	0
Moderate improvement, n(%)	23(20.7)	17(15.9)	6(3.7)	1(0.6)	4(4.2)	7(7.8)
Minimal improvement, n(%)	29(26.1)	22(20.6)	35(21.6)	31(20.1)	27(28.1)	35(38.9)
No change, n(%)	29(26.1)	39(36.4)	62(38.3)	45(29.2)	26(27.1)	20(22.2)
Minimal decline, n(%)	13(11.7)	20(18.7)	29(17.9)	49(31.8)	30(31.3)	19(21.1)
Moderate decline, n(%)	9(8.1)	6(5.6)	22(13.6)	19(12.3)	9(9.4)	9(10.0)
Marked decline, n(%)	1(0.9)	1(0.9)	4(2.5)	6(3.9)	0	0
P-value vs. placebo <sup>a</sup>	0.055		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

<sup>a</sup> CGH, Clinical Global Impression of Improvement  
<sup>b</sup> CIBIC+, Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input  
<sup>c</sup> 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	DON 10 mg
Baseline						
n	109 <sup>a</sup>	107	162	152	96	90
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)
End point						
n	109	107	151	140	96	90
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)
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)
Treatment difference	1.7		0.7		1.0	0.8
P-value vs. placebo <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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  
<sup>a</sup> 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	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)
End point				
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 <sup>a</sup>	0.43		0.46	

See Report A2501017 Post Text Table 13.4.2.7 Report E2020-A001-315, Post Text Table 5.2.1

<sup>a</sup> 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		PBO
	DON 5 mg	DON 10 mg	
Baseline			
n	96	90	102
Mean(SD)	9.9(7.4)	8.9(5.9)	8.2(6.1)
End point			
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 <sup>a</sup>	0.481	0.692	

See Report J081-231, Text Table 11.4.1-4

<sup>a</sup> 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學意義。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。投與 1-10 mg 每日一次，藥動學呈現線性變化。食物和服藥時間(早上或晚上)並不會影響 Donepezil hydrochloride Tablets 的吸收速率與吸收量。Donepezil 排除半衰期為 70 小時，平均廓清率(C<sub>1/2</sub>)為 0.13 L/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 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%)及 alpha-1-acid glycoprotein(約 21%)，濃度範圍為 2-1,000 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%，後者在體內抑制乙醯膽素酯酶的活性與 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患為對象之試驗，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(C<sub>1/2</sub><18 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)病患為對象之試驗，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 治療阿滋海默症之老年人時，測得之平均血漿濃度值與年輕健康志願的受試者相似。

**性別與種族：**並無特殊藥動學試驗來探討性別與種族對 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)**

**與血漿蛋白結合高之藥物：**本藥與血漿蛋白的結合率很高(96%)。與其他藥物，如 furosemide、digoxin 及 warfarin 進行體外藥物置換試驗，濃度 0.3-10 μg/ml 之 Donepezil hydrochloride 不會影響 furosemide (5 μg/ml)，digoxin(2 μg/ml)及 warfarin(3 μg/ml)與人體白蛋白結合。相同地，furosemide、digoxin 及 warfarin 亦不會影響 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 K<sub>i</sub> 值約 50-130 μM)，因此，給與 donepezil 治療性血漿濃度(164 nM)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 18 名健康志願者為對象的七天交互試驗中，ketoconazole (200 mg q.d.)增加了 36% donepezil (5 mg 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)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。

## 【警語】(依文獻記載)

**麻醉：**Donepezil hydrochloride 為膽鹼酯酶抑制劑，麻醉時，可能會加強 succinylcholine 類之肌肉鬆弛作用。

**心血管症狀：**膽鹼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。曾經有使用 Donepezil hydrochloride 發生暈厥之報告。

**胃腸症狀：**膽鹼酯酶抑制劑可能經由增加膽鹼神經活性，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消炎藥物 (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 10 mg，上述症狀的發生率較每日服用 5 mg 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，但擬膽鹼神經作用可能造成膀胱排尿阻塞。

**神經症狀：**抽搐：擬膽鹼神經作用可能造成全身性痙攣。然而，阿滋海默症也可能出現抽搐現象。

**肺部症狀：**膽鹼酯酶抑制劑擬膽鹼神經作用，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 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 K<sub>d</sub> 值約 50-130 μM)，因此，給與 donepezil 治療性血漿濃度(164 nM)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 (200 mg q.d.) 增加了 36% donepezil (5 mg 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。

**與抗膽鹼性藥物併用：**因其作用機轉，膽鹼酯酶抑制劑可能會干擾抗膽鹼性藥之活性。

**與擬膽鹼性神經作用劑及其他膽鹼酯酶抑制劑併用：**膽鹼酯酶抑制劑與 succinylcholine、類神經肌肉阻斷劑或膽鹼神經致效劑如 bethanechol 併用時會加強藥效。

## 致毒性、突變性、對生殖力之影響

在一項八十八週的致毒性研究，給予 CD-1 小鼠每日 180 mg/kg 的劑量(以 mg/m<sup>2</sup> 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毒性研究，給予 Sprague-Dawley 大鼠每日 30 mg/kg 的劑量(以 mg/m<sup>2</sup> 計算，約為 人體最大建議劑量 30 倍)，沒有證據顯示 donepezil hydrochloride 具有致毒性。

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 10 mg/kg (以 mg/m<sup>2</sup> 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胎性試驗中，兩種動物分別給與每日 16 mg/kg 及 10 mg/kg (以 mg/m<sup>2</sup> 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 10 mg/kg (以 mg/m<sup>2</sup> 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，花鼠之存活率也稍微降低；之後投與每日 3 mg/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之危險性時才可以服用本藥。

## 授乳母親

Donepezil 是否會被分泌至人體乳汁中尚未知悉，授乳時應避免服用本藥。

## 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

阿滋海默症主要發生於 65 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 歲並無臨床顯著之差異性。

## 【不良反應】(依文獻記載)

### 輕度至中度阿滋海默症

#### 不良事件導致停藥

在臨床試驗中，每日服用 Donepezil hydrochloride 5 mg 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用 5 mg 調高至 10 mg，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，至少有 2% 病患發生，且發生率為安慰劑之兩倍，如表一。

劑量	安慰劑	Donepezil hydrochloride 5 mg/ day	Donepezil hydrochloride 10 mg/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 10 mg 後發生，且發生率為安慰劑之兩倍，大部分是因為 Donepezil hydrochloride 擬膽鹼性的作用，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，繼續服藥症狀會改善。

有證據顯示不良事件的發生率與劑量調整的快慢有關。在包含 269 位病患為期十五及三十週之開放性試驗中，病患服用安慰劑，於六週內將劑量調高到每日 10 mg，不良事件的發生率較一週內劑量調至 10 mg 為低，與每日服用 5 mg 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。

不良事件	無劑量調整			一週調整劑量		六週調整劑量	
	安慰劑(n=315)	5 mg/日(n=311)	10 mg/日(n=315)	10 mg/日(n=315)	10 mg/日(n=269)		
噁心	6%	5%	19%	19%	6%		
腹瀉	5%	8%	15%	15%	9%		
失眠	6%	6%	14%	14%	6%		
倦怠	3%	4%	8%	8%	3%		
嘔吐	3%	3%	8%	8%	5%		
肌肉痙攣	2%	6%	8%	8%	3%		
食慾減退	2%	3%	7%	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。表三列出與安慰劑之對照試驗，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
<b>全身性</b>		
頭痛	9	10
不同部位疼痛	8	9
偶發事件	6	7
倦怠	3	5
<b>心血管系統</b>		
暈厥	1	2
<b>消化系統</b>		
噁心	6	11
腹瀉	5	10
嘔吐	3	5
食慾減退	2	4
<b>血液及淋巴系統</b>		
淤血	3	4
<b>代謝與營養系統</b>		
體重減輕	1	3
<b>肌肉骨骼系統</b>		
肌肉痙攣	2	6
關節炎	1	2
<b>神經系統</b>		
失眠	6	9
暈眩	6	8
抑鬱	< 1	3
夢境異常	0	3
嗜睡	< 1	2
<b>泌尿生殖系統</b>		
頻尿	1	2
頻尿	1	2

#### 臨床試驗中所見其他不良事件

全球執行之臨床試驗中，超過 1,700 位病患服用過 Donepezil hydrochloride，其中約 1,200 位至少服用 3 個月，1,000 位以上至少服用 6 個月。在美國所進行之對照或非對照試驗，共約 900 位病患，650 位病患每日服用 10 mg 三個月，475 位服用 6 個月，116 位服藥超過一年，服藥期限由 1-1,214 天。

在美國進行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，為了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。

所有至少發生兩次的不良事件都包括在內，但表二及表三所列項目，COSTART 術語太普通不能提供情報，或不大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、眶周水腫、裂孔赫尼亞、膿腫、蜂窩性組織炎、寒顫、全身冰冷、頭暈、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)、鬱血性心臟衰竭、動脈炎、心悸徐緩、末梢血管疾病、上心室搏快速、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：**噁氣、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、胃炎、大腸憩室症、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(polydipsia)、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、神經衰弱、失語症。**不常見：**中風、腦內出血、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、步履異常、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、耳聾、耳鳴、動暈病、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。

#### 重慶阿滋海默症

##### 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 的病患發生率約為對照組之兩倍。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，至少有 5% 服用 Donepezil hydrochloride 的病患發生，而且發生率是安慰劑組的兩倍，大部分是因為 Donepezil hydrochloride 的擬膽素性作用，包括腹瀉、食慾減退、嘔吐、噁心與淚血。症狀通常輕微且短暫，無須調整劑量，繼續服用 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、在重慶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
<b>全身性</b>		
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
<b>心血管系統</b>		
高血壓	2	3
出血	1	2
暈厥	1	2
<b>消化系統</b>		
腹瀉	4	10
嘔吐	4	8
食慾減退	4	8
噁心	2	6
<b>血液與淋巴系統</b>		
瘀血	2	5
<b>代謝與營養系統</b>		
肌酸磷酸激酶	1	3
脫水	1	2
高血脂症	<1	2
<b>神經系統</b>		
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
精神紊亂	1	2
情緒不穩定	1	2
人格障礙	1	2
<b>皮膚與附屬部位</b>		
濕疹	2	3
<b>泌尿生殖系統</b>		
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 位重慶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，或不大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 位病患中至少有 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，大部分案例中，安慰劑治療之病患其發生率相近。

**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、心室上期待收縮、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：**懸胺醯轉肽酶 (gamma glutamyl transpeptidase) 增加、胃炎、嗜物困難、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、低鈉血症、低蛋白血症、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、腿部痠痛、骨質疏鬆、肌肉疼痛。

**神經系統：**常見：精神激越、焦慮、顫抖、痙攣、遊走、步態異常；**不常見：**淡漠、眩暈、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、失智症、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(vesiculobullous 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

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，且不足以確定以下這些不良事件與藥物相關，包括：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 ~ 2.0 mg 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。

##### 【用法、用量】

本藥須由醫師處方使用。

##### 輕度至中度阿滋海默症

對照性臨床試驗中顯示，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，並無統計學上之顯著差異。然而，依據臨床試驗中群組的平均分數及劑量分析數據，Donepezil hydrochloride 每日 10 mg 的劑量，對於某些病患有效較好的治療效果。因此，建議應由醫師依病患的情況來決定是否授與 10 mg 之劑量。

##### 重慶阿滋海默症

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。在開放性試驗中，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 10 mg 之劑量較每日 5 mg 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授與 10 mg 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】

4~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。請保存於 25°C 以下陰涼乾燥處，及小孩接觸不到之處。

##### 賦形劑：

Avicel 102  
Starch 1500  
Lactose (D.C.)  
Magnesium stearate  
HPMC 6 cps (= Hydroxypropyl methylcellulose 6 cps)  
P.E.G. 6000  
Talc (micronized)  
Titanium dioxide

 **中國化學製藥股份有限公司**  
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200  
新豐工廠：新竹縣新豐鄉子口 182-1 號 ⑧