24D01/1104

愛憶欣® 膜衣錠 5毫克 10毫克 Aricept® 5 mg 10 mg

F. C. Tablets

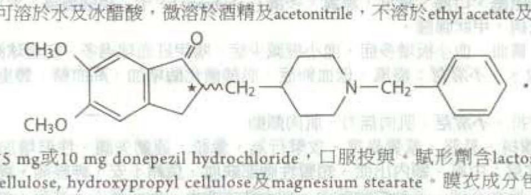
（Donepezil hydrochloride製劑）

衛署藥製字第042556號（5毫克）
衛署藥製字第046989號（10毫克）

組成

Aricept® (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$C_{24}H_{29}NO_3HCl$，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：



Aricept®膜衣錠含5 mg或10 mg donepezil hydrochloride，口服投與，賦形劑含lactose monohydrate, corn starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose及magnesium stearate。膜衣成分包括talc, polyethylene glycol, hypromellose及titanium dioxide。另外，10 mg錠劑含合成yellow iron oxide作為著色劑。

臨床藥理學

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會改變失智症病情發展的過程。

臨床試驗證據

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Aricept®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Aricept®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。Aricept®試驗中，安慰劑組病患每年大約衰退2-4分。

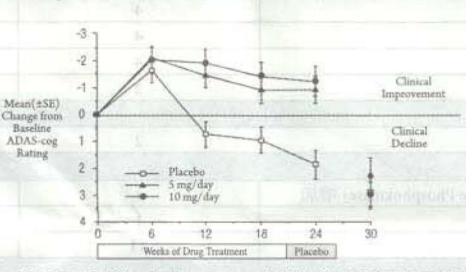
Aricept®整體臨床治療效果的評估，可藉由醫師問診並根據照顧者所提供資料來判斷病患行為的變化為依據(Clinician's Interview Based Impression of Change that required the use of caregiver information, the CIBIC plus)。CIBIC plus非單一工具，它不像ADAS-cog作為標準工具，尚在進行臨床試驗之藥品可採用不同的CIBIC plus表，每種之深度與架構有所不同，同樣地依CIBIC plus之結果，可以反應臨床用藥經驗，但不能與其他臨床試驗之CIBIC plus之結果直接比較。Aricept®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、Aricept® 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，用安慰劑洗除療效。本試驗之目的為探討每日服用單一劑量的Aricept® 5 mg或10 mg與安慰劑之比較。為減少膽素性影響，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Aricept® 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。

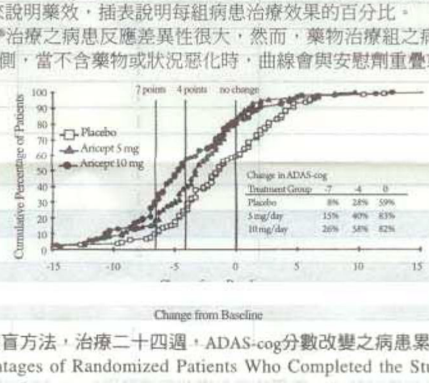
後面六週用安慰劑洗除藥效，兩種劑量Aricept®治療之病患與僅用安慰劑治療30週之病患間，ADAS-cog分數並無差異，顯示停藥六週期間，Aricept®之藥效已經減弱，並非是病情改變。並無證據顯示驟然停藥後六週會產生反彈效應。



圖一、治療二十四週，病患ADAS-cog分數隨時間改變之變化圖

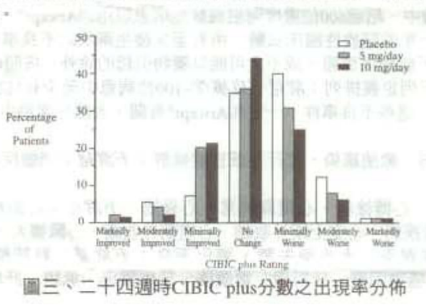
圖二說明三組病患服藥後，ADAS-cog分數顯示有改善之病患累計百分比，如X軸所示。測量三種變化(由基礎值下降7點和4點或無變化)來說明藥效，插表說明每組病患治療效果的百分比。

曲線圖說明安慰劑與Aricept®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Aricept® 5 mg與10 mg，與安慰劑組之間的平均值差異分別為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。

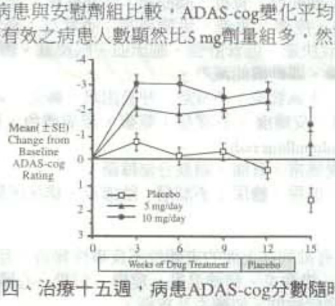


圖三、二十四週時CIBIC plus分數之出現率分佈

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Aricept® 5 mg或10 mg，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Aricept® 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。

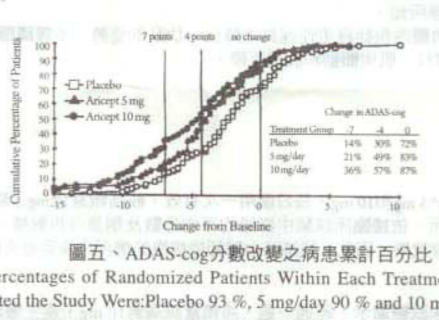


圖四、治療十五週，病患ADAS-cog分數隨時間改變之變化圖

後面三週用安慰劑洗除藥效，兩種劑量Aricept®治療之病患的ADAS-cog分數上升，表示Aricept®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，Aricept®之藥效會降低。

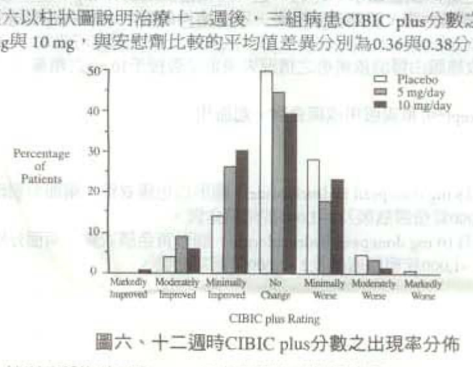
圖五說明三組病患服藥後，ADAS-cog分數顯示有改善的病患累計百分比，如X軸所示。與三十週試驗相同，同樣選擇三種變化(由基礎值下降7點和4點或無變化)來說明藥效，插表說明每組病患治療結果的百分比。

如同三十週試驗結果，曲線圖說明安慰劑或Aricept®治療組之病患反應差異性很大，然而Aricept®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 %, 5 mg/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Aricept® 5 mg與 10 mg，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。



圖六、十二週時CIBIC plus分數之出現率分佈

兩項試驗中，病患年齡、性別及種族差異和Aricept®之臨床治療效果無關。

重度阿滋海默症

Aricept®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，且簡式智能量表（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		PBO (n=102)		
		DON 10 mg (n=111)	PBO (n=107)	DON 10 mg (n=167)	PBO (n=157)	5 mg (n=96)	10 mg (n=92)		DON 10 mg (n=370)	PBO (n=366)
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)	23.0(13.3)
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		PBO		
	DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO	5 mg	10 mg		DON 10 mg	PBO
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[a]	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.
[a] 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[a]	98[a]	167[b]	157[b]
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[c]	0.009		0.0267	

See Report A2501017 Text Table 14; Report E2020-A001-315 Text Table 15
[a] Subjects who had both baseline and post baseline assessments
[b] Subjects who had baseline assessments
[c] 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[a]		A001-315[b]		J081-231[b]		
					DON		
	DON 10 mg (n=111)	PBO (n=107)	DON 10 mg (n=162)	PBO (n=154)	5 mg (n=96)	10 mg (n=90)	PBO (n=100)
Marked 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)
Marked decline, n(%)	1(0.9)	1(0.9)	4(2.5)	6(3.9)	0	0	1(1.0)
P-value vs. placebo[c]	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
[a] CGI-I, Clinical Global Impression of Improvement
[b] CIBIC+, Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input
[c] 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		PBO
	DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO	5 mg	10 mg	
Baseline							
n	109[a]	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)
End point							
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[b]	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
[a] 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
[b] 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 lase observaion 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[a]	0.43		0.46	

See Report A2501017 Post Text Table 13.4.2.7; Report E2020-A001-315, Post Text Table 5.2.1
[a] 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 errorr 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)
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[a]	0.481	0.692	

See Report J081-231, Text Table 11.4.1-4
[a] 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Aricept®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

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Aricept® 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(Cl/F)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alpha₁-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^{14}C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

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，Aricept®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(Cl_{cr}<18 mL/min/1.73 m²)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，Aricept®之廓清率並無差異。

年齡：尚無嚴謹的試驗探討年齡對Aricept®藥動學變化之影響。然而，以Aricept®治療阿滋海默症的老年人時，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Aricept®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Aricept®之廓清率。

藥物相互作用

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0.3-10 μg/ml之Aricept®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Aricept®與人體白蛋白結合。

Aricept®對其他藥物代謝之影響：尚無體內臨床試驗探討Aricept®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_i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。

Aricept®是否具有酶誘導力尚未知悉。

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

其他藥物對Aricept®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_{0-24}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Aricept®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Aricept®之代謝。

適應症

阿滋海默症。

禁忌

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

警語

麻醉：Aricept®為膽素酯酶抑制劑，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。曾經有使用Aricept®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Aricept®與安慰劑比較，胃潰瘍和胃腸道出血的發生率並未增加。

Aricept®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Aricept®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

藥物相互作用(參閱臨床藥理學：臨床藥動學：藥物相互作用)

Aricept® 對其他藥物代謝之影響：尚無體內臨床試驗探討Aricept® 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_i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。

Aricept® 是否具有酶誘導力尚未知悉。

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

其他藥物對Aricept®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_{0-24}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Aricept®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Aricept® 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。

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180 mg/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30 mg/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10 mg/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畸性試驗中，兩種動物分別給與每日16 mg/kg及10 mg/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10 mg/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Aricept®的安全性與療效性。

老年人使用

阿滋海默症主要發生於55歲以上的年齡族群。納入Aricept®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歲並無臨床上顯著的差異性。

不良反應

輕度至中度阿滋海默症

因不良事件導致停藥

在臨床試驗中，每日服用Aricept® 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。

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	Aricept® 5 mg/day	Aricept® 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Aricept®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Aricept®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，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。

表二：一週和六週調高劑量至每日10 mg，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)	5 mg/日(n=311)	10 mg/日(n=315)	10 mg/日(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。表三列出與安慰劑之對照試驗，服用Aricept®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Aricept®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)	Aricept®(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

全球執行之臨床試驗中，超過1,700位病患服用過Aricept®，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組試驗，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Aricept®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Aricept®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、蜂窩性組織炎、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、心搏徐緩、末梢血管疾病、上心室心搏快速、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*：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、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。

重度阿滋海默症

因不良事件導致停藥

在對照性臨床試驗中，服用Aricept®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Aricept®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% Aricept®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Aricept®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Aricept®的病患發生，而且發生率是安慰劑組的兩倍，大部分是因為Aricept®的擬膽素性作用，包括腹瀉、食慾減退、嘔吐、噁心與淤血，症狀通常輕微且短暫，無須調整劑量，繼續Aricept®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Aricept®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Aricept®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)	Aricept® (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
精神紊亂	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Aricept®的病患（10.8 %）與從安慰劑組轉為服用Aricept®的病患（0.8 %）不同。此一現象在服用Aricept®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Aricept®，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Aricept®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、心搏徐緩、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*：麩胺醯轉肽酶 (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B_{12}缺乏性貧血、惡病質、肌酸酐增加、痛風、低鈉血症、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

Aricept®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

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。Aricept®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，Aricept®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。

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，Aricept® 5 mg和10 mg，每日服用一次有效，較高劑量10 mg之臨床效益與5 mg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，Aricept®每日10 mg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授與10 mg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10 mg，產生膽素性不良事件的機率比5 mg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5 mg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予10 mg之劑量。

Aricept®應於晚上服用。Aricept®可單獨服用或與食物一起服用。

包裝與儲存方法

愛憶欣®膜衣錠5毫克：含有5 mg donepezil hydrochloride，圓形白色膜衣錠，兩面分別印有辨識記號ARICEPT及5，代表品名與劑量。2 ~1,000錠塑膠瓶裝及2~1,000錠鋁箔盒裝。

愛憶欣®膜衣錠10毫克：含有10 mg donepezil hydrochloride，圓形黃色膜衣錠，兩面分別印有辨識記號ARICEPT及10，代表品名與劑量。2 ~1,000錠塑膠瓶裝及2 ~1,000錠鋁箔盒裝。

儲存：30℃以下儲存。

Eisai
衛采製藥股份有限公司
台南縣官田鄉二鎮村工業西路54號