

多憶安 口腔崩散錠 5 毫克

Donepezil Mylan 5 mg

(Donepezil Hydrochloride Orodispersible Tablets 5 mg)

衛部藥輸字第 026876 號
本藥須由醫師處方使用

【禁忌】曾對donepezil hydrochloride或piperidine衍生物發生過敏反應之病患禁用。

【組成】每錠含有Donepezil Hydrochloride 5mg。

【外觀】本藥品為圓扁狀之白色口腔崩散錠，一面刻有「M」，另一面刻有「DL5」。

【貯法】於25°C以下儲存，開封後避免貯放於潮溼環境中。

【保存期限】請於外盒或標籤所示之期限內服用。

【適應症】阿滋海默症。

<關於效能·效果之使用注意事項>

1. 只能用於經診斷為阿滋海默氏症之病患。

2. 本藥尚未取得抑制阿滋海默氏症之病態的成績。

3. 尚未確認本劑對阿滋海默氏症以外的認知症病患之有效性。

【用法·用量】本藥須由醫師處方使用

成人之劑量每日服用一次每次5mg經口投與。若有必要，可依病人臨床反應，在服用5mg四至六周後，再將劑量調高至每日10mg之最高劑量。依症狀程度作適度減量。

<關於用法·用量之使用注意事項>

1. 若需增量至每日10mg，投與本藥時須同時留意消化系統的副作用。

2. 須在醫療人員、家人的協助下投與本藥。

【注意事項】

1. 謹慎投與（對於下列患者須謹慎投與本藥）

本藥為乙醯膽素酯酶之可逆性抑制劑，以下患者可能因膽鹼作用性作用而誘發或惡化症狀，須謹慎投與本藥。

●病竇症候群、心房內側（sinoatrial）或房室接合（atrial ventricular）部位之傳導障礙等心臟疾病之患者。〔迷走神經刺激作用可能引起心跳過慢或心律不整。〕

●有消化性潰瘍病史的患者、正服用非類固醇性消炎鎮痛劑的患者。〔可能會因促進胃酸分泌或消化管運動而導致消化性潰瘍惡化。〕

●有氣喘或阻塞性肺病病史的患者。〔可能因氣管平滑肌之收縮以及支氣管黏液分泌亢進導致症狀惡化。〕

●錐體外徑路障礙患者（Parkinson' disease、Parkinson syndrome）〔可能因紋狀體的膽鹼性神經亢進而導致症狀的誘發或惡化。〕

2. 重要基本注意事項

●投與本劑可能導致心跳過慢、心臟傳導障礙（竇房傳導阻斷、房室傳導阻斷）、QT延長等，特別是心臟疾病患者（心肌梗塞、瓣膜症、心肌症）或電解質異常（低鉀血症等）的患者等，須仔細觀察以免造成重度心律不整。

●須留意對於其他失智症病患之鑑別診斷。

●若投與本藥後未產生療效，未經醫師指示，請勿自行服用。

●本藥會於口腔中崩散，因本藥不經口腔黏膜吸收，請以唾液或水吞服。

（參照「適用性注意事項」）

3. 藥物交互作用（依文獻記載）

本藥主要經由藥物代謝酵素CYP3A4代謝，部分經由藥物代謝酵素CYP2D6代謝。〔參照「藥物動力學」〕

併用注意事項（與其他藥物併用時須注意）

藥品	臨床症狀·處置	作用機轉·危險因子
Suxamethonium chloride Hydrate	可能增強肌肉鬆弛作用。	可能增強併用藥品的去極性肌肉的鬆弛作用。
Cholinergic活化劑 Acetylcholine chloride Carpronium chloride Bethanechol chloride Cholinesterase阻斷劑 Ambenonium chloride Distigmine Bromide Pyridostigmine Bromide Neostigmine等	膽鹼活性可能增強，例如迷走神經活性。	具有膽鹼活性的藥品。
Itraconazole, Erythromycin等	可能抑制本藥代謝，增強作用	併用之藥品會抑制 cytochrome P450 (CYP3A4)。
Quinidine sulphate hydrate等		併用之藥品會抑制 cytochrome P450 (CYP2D6)。
Carbamazepine Dexamethasone Phenytoin Phenobarbital Rifampicin等	可能會促進本藥代謝，使作用減弱。	併用之藥品會誘導 cytochrome P450 (CYP3A4)。
中樞性抗膽鹼劑 Trihexyphenidyl hydrochloride Piroheptine hydrochloride	本藥與抗膽鹼劑可能會互相干擾，減弱各	本藥與抗膽鹼劑的作用會互相拮抗。

Mazaticol hydrochloride hydrate Metixene hydrochloride Biperiden hydrochloride Atropine系抗膽鹼劑 Scopolamine butylbromide Atropine sulphate hydrate	自的效果。	
非類固醇性消炎鎮痛劑	可能引發消化性潰瘍。	膽鹼活性會促進胃酸分泌。

4. 不良反應（依文獻記載）

輕度及中度阿滋海默氏症之總病例457例中，48例（10.5%）有不良反應報告，98例（21.4%）的臨床檢查值有異常變動。（診斷為輕度及中度阿滋海默氏症時）

高度阿滋海默氏症之總病例386例中，171例（44.3%）有不良反應報告（包括臨床檢查值異常變動）。（診斷為高度阿滋海默氏症時）

（1）嚴重副作用

●失神、心跳過慢、心臟傳導障礙（竇房傳導阻斷、房室傳導阻斷）、QT延長（發生率未知）、心肌梗塞（低於1%）、心衰竭（發生率未知）的情形發生時，須中止給藥並做適當處置。

●消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化道出血（發生率未知）本劑之膽鹼復活作用所導致促進胃酸分泌及消化道運動，若引發消化性潰瘍（胃、十二指腸潰瘍）、十二指腸潰瘍穿孔、消化道出血時，須中止給藥並做適當處置。

●肝炎、肝機能障礙、黃疸（發生率未知）

因可能發生肝炎、肝機能障礙、黃疸，若認為異常的情況下，須中止給藥並做適當處置。

●腦性發作、腦出血、腦血管疾病（發生率未知）

若有腦性發作（癲癇、痙攣等）、腦出血（發生率未知）、腦血管疾病（低於1%）情況發生時，須中止給藥並做適當處置。

●錐體外徑路障礙(發生率未知)

可能產生寡動、運動失調、dyskinesia、dystonia、tremor、不隨意運動、步行異常、姿勢異常、言語障礙等錐體外徑路障礙，若發生上述症狀時，須中止給藥並做適當處置。

●惡性症候群(發生率未知)

若發現有無動作緘默、重度肌肉緊繃、吞嚥困難、脈膊過快、血壓變動、冒汗等症狀，且持續發燒的情況時，須中止給藥，進行降低體溫、監控水份及電解質，並同時做適當處置。發生此症狀時，常伴有白血球增加或血清CK(CPK)的上升，且會另外伴隨myoglobinuria之腎功能低下。

●橫紋肌溶解(發生率未知)

可能發生橫紋肌溶解症，須仔細觀察若有肌肉疼痛、無力感、CK(CPK)上升、血中及尿中myoglobin上升等情況發生時，須中止給藥，並做適當處置。另外須注意橫紋肌溶解症可能導致急性腎衰竭。

●呼吸困難(發生率未知)

可能引起呼吸困難，若有此情況發生時，須中止給藥並做適當處置。

●急性胰臟炎(發生率未知)

可能引起急性胰臟炎，若有有異常情況發生，須中止給藥並做適當處置。

●急性腎不全(發生率未知)

可能引起急性腎衰竭，若有有異常情況發生，須中止給藥並做適當處置。

●不明原因猝死(低於1%)

(2) 其他副作用

	3%以上	1%~低於3%	低於1%	發生率未知
過敏症 ¹⁾			起疹子、搔癢感	
消化系統	食欲不振、嘔吐感、嘔吐	下痢、腹痛	便秘、流涎	吞嚥障礙、大便失禁
精神神經系統		興奮、不安定、失眠	睡意、性欲亢進、多話、躁進狀態、易怒性、幻覺、攻擊性、虛妄、妄想、抑鬱、過動	惡夢、錯亂、無感情
中樞·末梢神經系統		徘徊	振顫、頭痛、眩暈、昏迷	
肝臟		LDH、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P上昇		
循環系統			心悸、血壓上昇、血壓降低	心房顫動
泌尿系統		BUNの上昇	尿失禁、頻尿	無法排尿
血液			白血球減少、容比降低、血小板降低	貧血
其他		CK(CPK)、總膽固醇、三酸甘油脂、澱粉酵素、尿酸粉酵素上昇	顏面潮紅、倦怠感、脫力感、胸痛、肌肉痛、浮腫、跌倒	發汗、顏面浮腫、發熱

註) 若有上述症狀發生，須中止給藥。

5.孕婦、產婦、授乳婦女

①孕婦或可能懷孕的婦女，若判斷此治療效益高於對胎兒的危險性時才可投與本藥。〔動物實驗（實驗鼠經口投與10mg/kg）中，有出生率減少、死產率增加以及出生後體重無法增加的報告。〕

②儘可能避免投與授乳中的婦女，若不得不投與本藥的情況下，須避免哺乳。〔經口投與¹⁴C-Donepezil Hydrochloride於實驗鼠時，會轉移至乳汁中。〕

6.兒童之使用

本藥對兒童之安全性尚未確立。（無使用經驗）

7.藥物過量

①徵候、症狀

過量投與cholinesterase阻斷劑時，可能引發高度嘔吐感、嘔吐、流口水、冒汗、心跳過慢、低血壓、呼吸抑制、虛脫及痙攣等膽鹼性不良反應。有發生肌肉無力的可能性，也可能因呼吸肌肉的鬆弛而致死。

②處置

如atropin sulfate這一類3級胺類抗膽鹼劑，可作為本藥過量時的解毒劑。初期靜脈注射投與atropin sulfate 1.0~2.0mg，以臨床反應為基準決定後續用量。

若為其他膽鹼促進劑，與4級胺類抗膽鹼藥併用時，血壓及心跳數會有不安定的情況。本藥或其代謝物尚未確認是否可藉由透析（血液透析、腹膜透析或血液過濾）去除。

8.使用注意事項

①藥劑交付時

若為PTP包裝的藥品，須指導病患從PTP包材中取出後服用。（若誤服PTP包裝，可能會被堅硬銳角部分刺入食道黏膜，更可能造成穿孔併發縱隔膜炎等嚴重症狀。）

②服用時

(1) 本藥為放於舌上以唾液潤濕後可崩散，無水也可服用。也可與水伴服。

(2) 本藥請勿於平躺狀態時無水伴服。

9.其他注意事項

①在國外，以NINDS-AIREN診斷基準之腦血管性失智症之患者為對象（阿滋海默氏症患者除外），執行為期6個月服用對照安慰劑的三個雙盲臨床試驗。最初立試驗的死亡率為donepezil hydrochloride 5mg組1.0%(2/198例)、donepezil hydrochloride 10mg組2.4%(5/206例)及安慰劑組3.5%(7/199例)。第2項試驗的死亡率為donepezil hydrochloride 5mg組1.9%(4/208例)、donepezil hydrochloride 10mg組1.4%(3/215例)及安慰劑組0.5%(1/193例)。第3項試驗的死亡率為donepezil hydrochloride 5mg組1.7%(11/648例)及安慰劑組0%(0/326例)且兩組之間具有統計學上的顯著差異。三個臨床試驗總計死亡率為donepezil hydrochloride（5mg及10mg）組1.7%、安慰劑組1.1%，在統計學上無顯著差異。

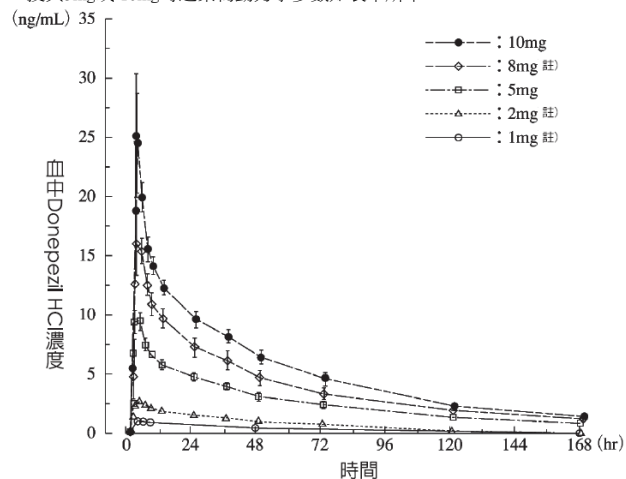
②動物實驗(狗)中，ketamine·pentobarbital麻醉或pentobarbital麻醉後投與donepezil hydrochloride，有受到呼吸抑制而導致死亡的報告。

【藥物動力學】(依文獻記載)

1.血中濃度

①單次投與

以健康男性成人為對象，於禁食情況下單次經口投與錠劑時，其donepezil hydrochloride平均血漿濃度經時變化如圖所示。最高血中濃度(C_{max})及血中濃度-時間曲線下面積(AUC)會隨著投與劑量增加而升高。單次投與5mg或10mg時之藥物動力學參數如表中所示。



對健康男性成人單次經口投與時之Donepezil HCl平均血中濃度經時變化（錠劑）（Mean±S.E., n=6）

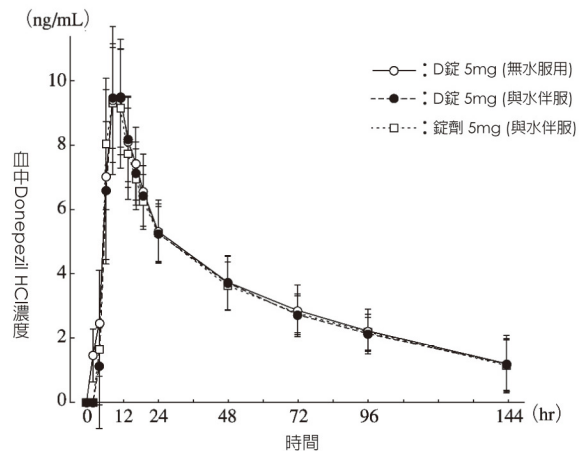
健康男性成人單次經口投與5mg或10mg時之藥物動力學參數

投與劑量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	9.97 ±2.08	3.00 ±1.10	591.72 ±155.87	89.3 ±36.0	0.141 ±0.040
10mg	28.09 ±9.81	2.42 ±1.24	1098.40 ±304.63	75.7 ±17.3	0.153 ±0.043

CL/F：總清除率

(Mean±S.D., n=6)

以健康男性成人為對象，投與口腔崩散錠（以下稱D錠）5mg（無水服用）及5mg（與水伴服）或是錠劑（film-coated錠）5mg（與水伴服）於禁食狀態下單次經口投與之平均血中濃度經時變化如下圖所示，



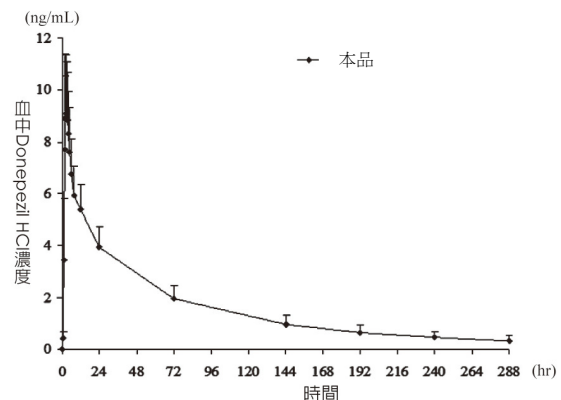
對健康男性成人單次經口投與D錠（口腔崩散劑）或錠劑5mg時之Donepezil HCl平均血中濃度經時變化。（Mean±S.D., n=12）

健康男性成人單次經口投與5mg時之藥物動力學參數

投與劑量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₄₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
D錠5mg (無水服用)	9.83 ±2.02	3.8 ±1.0	487.8 ±113.5	70.66 ±16.57
D錠5mg (以水伴服)	9.88 ±1.49	3.3 ±0.7	475.5 ±96.2	69.78 ±13.91
錠劑5mg (以水伴服)	9.93 ±1.90	2.8 ±0.7	479.7 ±97.4	69.35 ±10.11

(Mean±S.D., n=12)

單次經口投與本品至24名健康男性受試者，所觀察到的平均血中濃度經時變化如下圖所示。

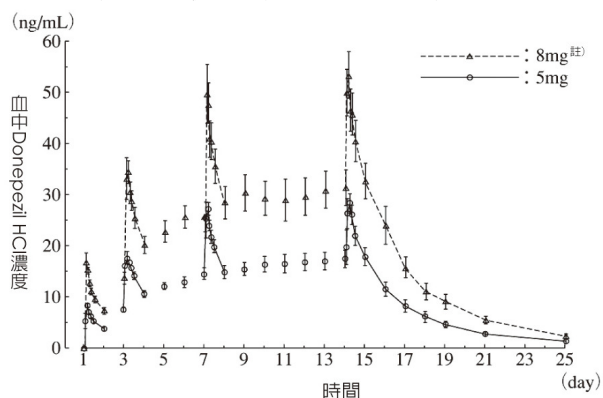


24名健康男性成人單次經口投與本品時之藥物動力學參數

投與劑量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
D錠5mg (無水服用)	10.1 ±1.85	2.4 ±0.7	450 ±107	492 ±140	81.9 ±15.6

②反覆投與

以健康男性成人為對象，1日1次，連續14日反覆經口投與錠劑5mg或8mg^註。如下圖所示，反覆投與之Donepezil hydrochloride血中濃度約在投與兩週後到達穩定狀態，並且被認為未造成蓄積或藥物動力學參數的改變。



對健康男性成人1日1次連續14日間反覆經口投與5mg或8mg²³時之Donepezil HCl平均血中濃度經時變化(錠劑)(Mean±S.E., n=6)

● 食物的影響

以健康男性成人為對象，以錠劑2mg探討食物對吸收的影響，結果顯示未禁食與禁食狀態下有相似的血中濃度，因此並未發現食物對吸收的影響。

● 生體相等性

以健康男性成人為對象實施生體相等性試驗的結果顯示，錠劑3mg與口腔崩散劑(D錠)3mg(12人)、錠劑5mg與口腔崩散劑(D錠)5mg(12人)各具有生體相等性。D錠10mg以D錠5mg為溶離對照標準品時，顯示相似的溶離曲線，可視為具有生體相等性。

2. 蛋白結合

於in vitro試驗中，人體血漿蛋白結合率為88.9%，於in vivo試驗中的血清蛋白結合率為92.6%。

3. 代謝

主要代謝途徑為N-去烷基化反應，次要途徑是O-去甲基化反應，再進一步經glu-conjugation。N-去烷基化反應主要經CYP3A4代謝，而O-去甲基化反應主要經由CYP2D6。

4. 排泄

以健康男性成人為對象，單次經口投與錠劑2mg後²³，至第7天其尿中排泄之原型態藥物為投與量的9.4%，加上代謝物則為29.6%。另單次經口投與錠劑10mg後，至第11天其尿中排泄之原型態藥物為投與量的10.6%、糞中為1.7%。尿中排泄之原型態藥物與代謝物合計為投與量的35.9%、糞中為8.4%。

5. 年老病患、肝病及腎功能障礙患者體內的藥物動力學

● 年老病患

以年老內患為對象，單次經口投與錠劑2mg²³後，所觀察到的藥物動力學參數與健康成人相比，排除半衰期明顯延長為1.5倍。但C_{max}及T_{max}及AUC則是無明顯差異。

● 肝病患者

以酒精性肝硬化患者(美國)為對象，單次經口投與錠劑5mg時，其藥物動力學參數與健康成人相比，除了肝病患者之C_{max}顯著增加為1.4倍高之外，其他參數皆無顯著差異。

● 腎機能障礙患者

以腎機能障礙患者(英國)為對象，單次經口投與錠劑5mg時，其藥物動力學參數與健康成人相比，皆無顯著差異。

【臨床成績】(依文獻記載)

輕度及中度阿滋海默氏症

以輕度及中度阿滋海默氏症患者268例為對象投與錠劑5mg(3mg/日投與1週後，改5mg/日投與23週)或投與安慰劑24週，實施雙盲比較試驗。最終全面臨床症狀評估中，5mg組比安慰劑組有明顯差異之優異，「改善」以上之比例為5mg組17%、安慰劑組13%、「輕度惡化」以下之比例為5mg組17%、安慰劑組43%。

最後全面臨床症狀評估

投與組	判定	明顯改善	改善	輕度改善	無變化	輕度惡化	惡化	明顯惡化	無法判定	合計
		例數	1	19	40	36	15	4	0	
5mg	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	116
	區分	(17)		(34)	(31)	(17)				
	%	(17)		(34)	(31)	(17)				
安慰劑	例數	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	區分	(13)		(9)	(36)	(43)				

評價認知機能之ADAS-jcog分數之經時變化如下表所示(最終解析對象: 205例)。投藥12週後，與開始投與藥品前之分數差異，5mg組比安慰劑組有明顯改善。試驗結束時5mg組與安慰劑組之投與前後差異為2.44分。

ADAS-jcog之經時變化

評估時期	投與組	自0週起之變化量 ^{※1}	變化量之群體間比較
		平均值±S.E.(n)	平均差 ^{※2}
12週	5mg	-3.03±0.47(106)	-
	安慰劑	-0.84±0.50(101)	2.19
24週	5mg	-3.07±0.50(96)	-
	安慰劑	-0.11±0.56(86)	2.96
最終 ^{※3}	5mg	-2.70±0.48(107)	-
	安慰劑	-0.24±0.52(98)	2.44

重症度評估量尺之CDR的經時變化如下表所示(最終解析對象: 228例)。投藥12週後，與投與開始時之分數差異，5mg組比安慰劑組有明顯改善。

CDR合計分數之經時變化

評估時期	投與組	自0週起之變化量 ^{※1}	變化量之群體間比較
		平均值±S.E.(n)	平均差 ^{※2}
12週	5mg	0.12±0.08(113)	-
	安慰劑	0.23±0.10(109)	0.35
24週	5mg	-0.14±0.13(104)	-
	安慰劑	0.72±0.17(95)	0.86
最終 ^{※3}	5mg	-0.10±0.12(116)	-
	安慰劑	0.75±0.15(112)	0.85

(負值表示有改善)

※1: [各評估時期數值]-[0週數值]

※2: [安慰劑組自0週起之變化量平均值]-[5mg組自0週起之變化量平均值]

※3: 原則上，最終時代表第24週的評估，若有中止、退出的病例，則以服藥12週以上之最終數值為解析對象。

【藥效藥理】(依文獻記載)

1. 作用機轉

目前認為阿滋海默氏心智能障礙是腦中膽素性神經發生明顯障礙，本藥可逆性抑制將乙醯膽素(ACh)分解之乙醯膽素酯酶(AChE)，增加腦中乙醯膽素之濃度，而加強膽素性神經之功能。

2. AChE阻斷作用及對AChE之選擇性

In vitro情況下，其AChE阻斷作用之IC50值為6.7nmol/L、對丁醯膽素酯酶阻斷作用之IC50值為7,400nmol/L。顯示對AChE之選擇性阻斷作用。

3. 腦內AChE阻斷作用及ACh增加作用

經口服用後，可阻斷實驗鼠腦中的AChE，增加腦中的ACh。

4. 學習障礙改善作用

腦中膽素性神經機能低落模型中(因內側中隔受破壞而導致學習障礙之實驗鼠)，經口投與後，具有學習障礙改善作用。

【有效成分相關物理化學特性】

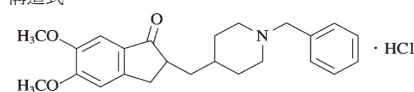
一般名: Donepezil Hydrochloride

化學名: (±)-2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxyindan-1-one monohydrochloride

分子式: C₂₂H₂₉NO₃ · HCl

分子量: 415.95

構造式:



物化性質: Donepezil Hydrochloride為白色結晶性粉末。可溶於水及醋酸(100)，微溶於acetonitrile、N,N-dimethylformamide及ethanol(99.5)，幾不溶於ethyl acetate及hexane。本品之水溶液(1→100)不具旋光性。

熔點: 223.5°C (分解)

分配係數: log_P=4.27 (1-octanol/water)

【賦形劑】

Mannitol、Silica、Colloidal anhydrous、Hydroxy Propyl Cellulose、Acesulfame Potassium、Glycine、Sodium Starch Glycolate、Crospovidone、Cellulose、Microcrystalline、Magnesium Stearate、Purified water

【使用上注意事項】

- 1.本藥可能受光照影響而變色，請保存於PTP中，勿取出。
- 2.本藥不適用自動分裝機。(可能造成錠劑缺角)

【包裝量】

2-1000錠Alu-Alu鋁箔盒裝

版本: 201512V1

製造廠: Mylan Laboratories Limited

廠址: F/4 & F/12, Malegaon MIDC, Sinnar, Nashik-422 113, Maharashtra, INDIA

藥商: 台灣邁蘭有限公司(美國邁蘭子公司)

地址: 台北市內湖區民權東路六段160號8樓之3

電話: (02) 6603-1688

傳真: (02) 2791-0928



Mylan Taiwan Ltd.
8F-3, No. 160, Sec. 6,
Min Chuan E. Rd. Taipei, Taiwan
Phone 02 6603 1688
F a x 02 2791 0928
W e b www.mylan.com