

诗乐普®

核准日期：2007 年 01 月 04 日

修改日期：2015 年 11 月 15 日

2021 年 10 月 15 日

2022 年 07 月 27 日



## 盐酸多奈哌齐片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：盐酸多奈哌齐片

英文名称：Donepezil Hydrochloride Tablets

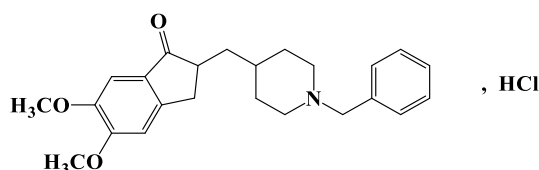
汉语拼音：Yansuan Duonaipaiqi Pian

### 【成份】

本品主要成份为盐酸多奈哌齐。

化学名称：(±)-2-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基-1-茚酮盐酸盐

化学结构式：



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>·HCl

分子量：415.96

### 【性状】

本品为薄膜衣片，除去薄膜衣后显白色或类白色。

### 【适应症】

轻度、中度或重度阿尔茨海默病症状的治疗。

### 【规格】

5mg

### 【用法用量】

口服。

1. 成年人/老年人：初始治疗用量一日一次，一次 5mg（以盐酸多奈哌齐计）。盐酸多奈哌齐应于晚上睡前口服。一日 5mg 的剂量应至少维持一个月，以评价早期的临床反应，及达到盐酸多奈哌齐稳态血药浓度。一日 5mg 治疗一个月，并做出临床评估后，可以将盐酸多奈哌齐的剂量增加到一日一次，一次 10mg（以盐酸多奈哌齐计）。

-停止治疗后，盐酸多奈哌齐的疗效逐渐减退。中止治疗无反跳现象。

## 2.肝/肾功能不全:

对于肾功能不全的患者,由于盐酸多奈哌齐的清除并不受此影响,故服用方法与正常人相似。

对于轻至中度肝功能不全患者,由于可能的影响(见药代动力学),建议根据个体耐受度适当调整剂量。尚无严重肝功能不全患者用药的临床资料。

### 【不良反应】

最常见的不良反应有腹泻、肌肉痉挛、乏力、恶心、呕吐和失眠。

下面按不良反应发生的频率列出除个案之外的不良反应。不良反应发生频率的定义为:极常见( $\geq 1/10$ ),常见( $\geq 1/100, < 1/10$ ),少见( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ),罕见( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ),非常罕见( $< 1/10,000$ )和未知(从现有数据无法获知)。

极常见:腹泻、恶心、头痛。

常见:普通感冒、厌食、呕吐、皮疹、瘙痒、昏厥\*、幻觉\*\*、易激惹\*\*、攻击行为\*\*、眩晕、失眠、腹部不适、肌肉痉挛、尿失禁、乏力、疼痛、意外伤害、异常做梦和梦魇。

少见:癫痫发作\*、心动过缓、胃肠道出血、胃及十二指肠溃疡、唾液分泌过多、血肌酸激酶浓度的轻微升高。

罕见:锥体外系症状、窦房传导阻滞、房室传导阻滞、肝功能障碍(包括肝炎\*\*\*)。

非常罕见:神经阻滞剂恶性综合征和横纹肌溶解。

\*在检查患者的昏厥或癫痫时,应考虑心脏传导阻滞或长窦性间歇发生的可能性。

\*\*幻觉、异常做梦、梦魇、激动和攻击性行为在剂量减少或治疗中止后缓解。

\*\*\*如果发生不明原因的肝功能障碍,应考虑停用盐酸多奈哌齐。

\*\*\*\*已报告横纹肌溶解独立于神经阻滞剂恶性综合征发生,并且与多奈哌齐起始治疗或剂量增加具有密切的瞬时关系。

### 【禁忌】

禁用于对盐酸多奈哌齐、哌啶衍生物或制剂中赋形剂有过敏史的患者。

禁用于孕妇。

本制剂含有乳糖。对半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传问题的患者禁用。

### 【注意事项】

应当由一个在阿尔茨海默病的诊断和治疗方面有经验的医师开始并监督盐酸多奈哌齐的治疗。应当通过公认的标准(如 DSM 5, ICD10)来确立诊断。只有当患者有可靠的照料者并且能够经常监控病人服用药物时才能开始多奈哌齐的治疗。只要对患者治疗的益处一直存在,治疗可以一直持续。因此,多奈哌齐的临床疗效应当定期被重新评估。当治疗的益处不再存在时,应当考虑中止治疗。每个患者对于多奈哌齐的反应是无法预估的。对于其它类

型的痴呆或记忆损伤(例如: 与年龄相关的认知功能减退) 患者应用盐酸多奈哌齐的效果还未全面观察。

**麻醉:** 盐酸多奈哌齐为胆碱酯酶抑制剂, 麻醉时可能会增强琥珀酰胆碱型药物的肌肉松弛作用。

**心血管系统:** 胆碱酯酶抑制剂因其药理作用可对心率产生迷走样作用(如心动过缓), 患有“病窦综合征”或其它室上性心脏传导疾病如窦房或房室传导阻滞的患者需尤其注意。

\*曾有昏厥和癫痫发作的报道。在这些患者中, 需特别警惕发生心脏传导阻滞或窦性停搏的可能性。

\*\*如出现精神紊乱症状(幻觉、易激惹、攻击行为), 应减少剂量或停止用药。

**对驾驶及操作机器能力的影响:** 痴呆可能会影响驾驶或操作机器的能力。另外, 主要是在开始服用药物或增加药物剂量时, 多奈哌齐可能引起乏力、头晕和肌肉痉挛。对于服用多奈哌齐的患者, 治疗医师应常规评估其驾驶汽车或操作复杂机器的能力。

**消化系统:** 对于患溃疡病危险性增大的患者, 例如有溃疡病史或合用非甾体抗炎药物的(NSAIDS)病人应监测其症状。但在盐酸多奈哌齐片的临床试验中, 与安慰剂相比, 消化性溃疡或胃肠道出血的发病率未见增加。

**泌尿生殖系统:** 拟胆碱药物可引起膀胱出口梗阻, 但在盐酸多奈哌齐片临床试验中未见此作用。

**神经系统:** 拟胆碱作用可能造成癫痫大发作。但癫痫也可能是阿尔茨海默病的表现之一。拟胆碱药有可能加重或诱发锥体外系症状。

**神经阻滞剂恶性综合征(NMS):** NMS, 一种可能危及生命的疾病, 其特征为体温过高、肌僵硬、自律神经失调、意识改变和血清肌酸磷酸激酶水平升高, 很少有报告称其与多奈哌齐用药相关, 尤其是在接受合并抗精神病药的患者中。该病的其他体征可能包括肌红蛋白尿(横纹肌溶解)和急性肾衰。如果患者发生提示 NMS 的体征和症状, 或不明原因的高热且不伴有 NMS 的其他临床表现, 应中止治疗。

**呼吸系统:** 因其拟胆碱作用, 有哮喘史或阻塞性肺疾病史的病人应慎用。服用盐酸多奈哌齐片时应避免合用其它乙酰胆碱酯酶抑制剂, 胆碱能系统的激动剂或拮抗剂。

**严重肝功能不全:** 尚无严重肝功能不全患者用药的临床资料。

\*\*\*如出现无法解释的肝功能障碍, 应考虑停用盐酸多奈哌齐。

在阿尔茨海默病的综合研究中(n=4146), 当这些研究和其它痴呆研究包括血管性痴呆的研究综合分析(n=6888)时, 安慰剂组死亡率高于盐酸多奈哌齐组。目前尚无证据表明, 对于已批准的适应症轻度、中度或重度阿尔茨海默病死亡率增加。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

1.妊娠: 以约 80 倍人用剂量在妊娠大鼠和 50 倍人用剂量在家兔中做的致畸实验结果未发现致畸性。但以 50 倍人用剂量在妊娠大鼠所做的实验中, 从孕 17 天至产后 20 天给药,

死产轻微增多，并且产后 4 天仔鼠存活率轻度下降。但在约 15 倍人用剂量的下一个低剂量时，未发现异常作用。目前尚无将多奈哌齐用于孕妇的临床资料。因此，本品孕妇禁用。

2.尚无哺乳期妇女用药的安全有效性研究资料，故服用本品妇女不能哺乳。

### 【儿童用药】

盐酸多奈哌齐片不推荐用于儿童。

### 【老年用药】

详见【用法用量】第 1 项。

### 【药物相互作用】

盐酸多奈哌齐和/或任一代谢产物都不抑制茶碱、华法令、西咪替丁或地高辛在人体内的代谢。盐酸多奈哌齐的代谢不被同时服用地高辛或西咪替丁所影响。体外试验显示多奈哌齐的代谢与细胞色素氧化酶 P450 的同工酶 3A4 和 2D6 有关，而后者参与程度很小。体外的药物间相互作用研究显示，酮康唑和奎尼丁，分别是 CYP3A4 和 2D6 的抑制剂，抑制多奈哌齐的代谢。因此，这些和其它 CYP3A4 的抑制剂如伊曲康唑和红霉素，以及 CYP2D6 的抑制剂如氟西汀均能抑制多奈哌齐的代谢。在对健康志愿者进行的研究中，酮康唑可以使多奈哌齐的平均浓度增加大约 30%。酶的诱导剂，如利福平、苯妥英钠、卡马西平和酒精可能降低多奈哌齐的浓度。因为抑制或者诱导作用的程度尚不清楚，类似药物的联合应用应当非常谨慎。盐酸多奈哌齐与抗胆碱能药物可能存在相互作用。在与如琥珀胆碱、其它神经—肌肉接头阻滞剂或胆碱能激动剂或  $\beta$ —受体阻滞剂（其影响心机的传导）等药物合用时有协同作用的可能。

### 【药物过量】

过量使用胆碱酯酶抑制剂会引起胆碱能危象，表现为严重的恶心、呕吐、流涎、出汗、心动过缓、低血压、呼吸抑制、虚脱和惊厥。可能会有进行性肌无力，如累及呼吸肌可致死。

治疗用药过量的患者，应使用一般性支持疗法。盐酸多奈哌齐过量时，可用叔胺型抗胆碱药如阿托品作解毒剂。建议静脉给予硫酸阿托品滴定至起效：首剂静脉给 1.0mg~2.0mg，然后根据临床表现给药。有报道合用其它拟胆碱药，如与季胺型抗胆碱药格隆溴胺 (Glycopyrrolate)合并用药时，血压和心率反应不明显。尚不清楚盐酸多奈哌齐和/或其代谢物能否由透析清除(血液透析、腹膜透析或血液过滤)。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

目前认为阿尔茨海默病痴呆症状的发病机制部分与胆碱能神经传递功能的低下有关。盐酸多奈哌齐可能通过增强胆碱能神经的功能发挥治疗作用。它可逆性地抑制乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解，从而提高乙酰胆碱的浓度。若按上述作用机制推测，随着病程的进展，功能完整的胆碱能神经元渐趋减少，多奈哌齐的作用可能会减弱。目前尚无证据表明多奈哌齐可以改变痴呆的基础病程。

## 毒理研究

### 生殖毒性:

大鼠给予多奈哌齐 10mg/kg/天（按体表面积折算，约为推荐人用最大剂量的 8 倍），生育力未受影响。妊娠大鼠和家兔分别给予多奈哌齐达 16 和 10mg/kg/天（按体表面积折算，分别约为推荐人用最大剂量的 13 倍和 16 倍），未见明显致畸作用。另一试验中大鼠从妊娠第 17 天到分娩后第 20 天连续给予多奈哌齐 10mg/kg/天（按体表面积折算，约为推荐人用最大剂量的 8 倍），死产数轻微升高，产后 4 天内子代的成活率轻微下降。

### 遗传毒性:

在 Ames 细菌回复突变试验中未见多奈哌齐具有致突变性。中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验中，可见多奈哌齐产生诱裂作用。小鼠微核试验中多奈哌齐未产生诱裂作用。

致癌性：目前尚无多奈哌齐的致癌性研究资料。

## 【药代动力学】

1.吸收：口服大约 3—4 小时后达到最高血浆浓度。血浆浓度和药时曲线下面积与剂量成正比。消除半衰期约 70 小时，所以，每日单剂量给药多次后，将逐步达到稳态。一般治疗开始后 3 周内达稳态。稳态后，血浆盐酸多奈哌齐浓度和相应的药效学活性在一日中变化很小。

饮食对盐酸多奈哌齐的吸收无影响。

2.分布：约 95%的盐酸多奈哌齐与人血浆蛋白结合。其活性代谢产物 6-氧-去甲基多奈哌齐的血浆蛋白结合情况尚不清楚。盐酸多奈哌齐在不同组织中的分布尚未明确研究。但是，在健康成年男性志愿者做的放射性质量平衡研究中，给予单剂 5mg <sup>14</sup>C-标记的盐酸多奈哌齐 240 小时后，仍有 28%的标记物未被回收，表明盐酸多奈哌齐和/或其代谢物可能在体内存在 10 天以上。

3.代谢 / 排泄：盐酸多奈哌齐以原型由尿排泄或由细胞色素氧化酶 P450 系统代谢为多种代谢产物，其中有些尚未确定。服用单剂 5mg <sup>14</sup>C-标记的盐酸多奈哌齐后，血浆放射性(以服用剂量的百分比表示)，主要为盐酸多奈哌齐原型(30%)，6-氧-去甲基多奈哌齐(11%—唯一具有与盐酸多奈哌齐相似活性的代谢物)，donepezil-cis-N-oxide(9%)，5-氧-去甲基多奈哌齐(7%) 和 5-氧-去甲基多奈哌齐的葡萄糖醛酸结合物(3%)。大约 57%的总放射物从尿中回收(有 17%是没有转化的多奈哌齐)，14.5%从粪便中回收，提示生物转化和尿排泄为消除的主要途径。尚无证据表明盐酸多奈哌齐和/或其代谢产物有肝肠循环。血浆中多奈哌齐浓度以半衰期 70 小时下降。性别、种族和吸烟史对血浆盐酸多奈哌齐浓度的影响在临床上无显著差异。多奈哌齐的药代动力学还没有在健康的老年人或阿尔茨海默病患者中进行过正式的研究，但是，患者的平均血浆浓度与那些年轻的健康志愿者的数值相近。对于轻至中度肝功能不全患者，多奈哌齐的稳态血药浓度有所增加：平均药时曲线下面积（AUC）增高 48%，平均最大血药浓度（C<sub>max</sub>）增高 39%。（参见【用法用量】）

**【贮藏】**

30℃以下密封保存。

**【包装】**

铝塑包装，外套聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜，10片/板×1板/袋×1袋/盒，10片/板×3板/袋×1袋/盒。

**【有效期】**

24个月

**【执行标准】**

YBH13552021

**【批准文号】**

国药准字 H20030472

**【药品上市许可持有人】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

**【生产企业】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路5号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

601672B02