

含 Donepezil 成分藥品安全資訊風險溝通表

donepezil 成分藥品，可影響心臟傳導系統之作用，故可能有潛在 QT 區間延長之風險。

一、內容

1. 藥品成分：donepezil。
2. 適應症：阿滋海默症；輕度~中度阿滋海默氏病之失智症狀。
3. 作用機轉：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。
4. 藥品安全有關資訊分析及描述：
 - (1) 用於治療阿滋海默症之含 donepezil 成分藥品，可影響心臟傳導系統之作用，因此可能具有潛在 QT 區間延長之風險。
 - (2) 截至 2022/1/5 止，TGA 已接獲 18 例疑似使用含 donepezil 成分藥品後發生心臟傳導不良反應之通報案例，包含房室傳導阻滯(atrioventricular block)、完全房室傳導阻滯(atrioventricular block complete)、第二級房室傳導阻滯(atrioventricular block second degree)、束支傳導阻滯(bundle branch block)、雙分支阻滯(bifascicular block)、及多型性心室心搏過速(Torsades de Pointes)等。
 - (3) TGA 已更新 donepezil 之藥品仿單及用藥須知，包含具有下列情形者於用藥期間應謹慎使用之警語：
 - 具有 QT 區間延長病史
 - 具有 QT 區間延長之家族史
 - 正在服用其他亦會導致 QT 區間延長之藥品
 - 具有心臟相關疾病如心衰竭、近期心臟病發作或緩脈性心律不整
 - 電解質不平衡(低血鉀、低血鎂等)
5. 食品藥物管理署說明：
 - (1) 經查，我國核准含 donepezil 成分藥品許可證共 26 張，部分中文仿單刊載情形：
 - 於「警語」處刊載「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 Donepezil 發生暈厥之報告」。

- 於「臨床試驗中所見其他不良事件」處刊載「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」。

- 於「上市後報告」處刊載「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)、Q-T 間期延長及多型性心室頻脈(torsade de point)、史蒂芬強生症候群及毒性表皮壞死症候群」。

(2) 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

6. 醫療人員應注意事項：

(1) 開立處方含 donepezil 成分藥品予病人前，應評估其臨床效益與風險，並盡可能取得病人的心臟相關病史或家族史，及目前用藥情形。用藥期間應留意病人電解質變化及相關藥品交互作用。

(2) 因含 donepezil 成分藥品可能具有潛在 QT 區間延長之風險，如需開立含 donepezil 成分藥品於正在服用下列或其他已知可能具有 QT 區間延長風險藥品之病人，應審慎評估其臨床效益及風險。

- 抗心律不整藥品 class IA：如 disopyramide 等。
- 抗心律不整藥品 class III：如 amiodarone、sotalol 等。
- 部分抗憂鬱劑：如 citalopram、escitalopram、amitriptyline 等。
- 部分抗精神疾患藥品：如 chlorpromazine、prochlorperazine, pimozide、ziprasidone 等。
- 部分抗生素：如 clarithromycin、erythromycin、moxifloxacin 等。

7. 病人應注意事項：

(1) 若家中有正在使用、或將要使用含 donepezil 成分藥品者，請主動告知醫師，其是否具有心臟相關病史或家族史，如具有 QT 區間延長、心律不整、或低血鉀或低血鎂等，及用藥史，包含是否正在服用下列藥品：

- 部分心律不整藥品：如 disopyramide、amiodarone、sotalol 等。
- 部分憂鬱症藥品：如 citalopram、escitalopram、amitriptyline 等。
- 部分精神疾患藥品：如 chlorpromazine、prochlorperazine、pimozide、ziprasidone 等。
- 部分抗生素：如 clarithromycin、erythromycin、moxifloxacin 等。

(2) 用藥期間若有任何身體不適，請盡速尋求醫療協助，勿自行停藥。對於用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

本院 donepezil 成分藥品

Aricept

愛憶欣膜衣錠

Donepezil 10mg/tab.



[ARIC1]

◎醫療人員或病人懷疑因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

Hydroxychloroquine 與全身性巨環類抗生素(macrolide antibiotics)藥品併用之安全資訊風險溝通表

併用含 hydroxychloroquine 成分藥品與口服或針劑型的 macrolide antibiotics 類藥品時，可能增加發生心臟不良反應的風險。

二、內容

1. 藥品成分：Hydroxychloroquine 與全身性巨環類抗生素(macrolide antibiotics，包括 azithromycin、clarithromycin 及 erythromycin)。
2. 適應症：
 - (1). Hydroxychloroquine 成分藥品之適應症為圓盤狀及全身性紅斑性狼瘡、慢性多形日光疹、慢性風濕性關節炎、鐮狀瘧原蟲和間日瘧原蟲引起之瘧疾。
 - (2). Macrolide antibiotics 類藥品之適應症為革蘭氏陽性、陰性及厭氧菌引起之下呼吸道感染(包含支氣管炎及肺炎)、皮膚及軟組織感染、中耳炎、上呼吸道感染和性傳染病。
3. 作用機轉：
 - (1). Hydroxychloroquine 有多種藥理作用，其中可能也有治療風濕性疾病的功效，只是作用機轉未能確定。它們與 sulphydryl 類藥物會產生交互作用，會干擾酵素的活性(包括磷脂酵素，NADH-細胞色素 C 還原酵素，膽素脂酵素，蛋白質酵素及水解酵素)，DNA 鍵結，溶小體膜(lysosomal membranes)的穩定性，抑制前列腺素的生成，以及抑制多形核細胞的趨化作用(chemotaxis)及吞噬作用，並可能干擾單核細胞產生第一型介白質(interleukin 1)及抑制噬中性球之超氧化物的釋出。
 - (2). Macrolide antibiotics 類可與具感受性病原菌的 50S 核糖體次單元結合，而干擾該微生物的蛋白質合成。
4. 藥品安全有關資訊分析及描述：
 - (1) 2020 年 8 月發表的一項觀察性回顧型研究結果顯示，短期(30 天內)併用 hydroxychloroquine 與 azithromycin 治療者，相較於 hydroxychloroquine 併用 amoxicillin，有增加狹心症、胸痛、心衰竭及心血管死亡風險。研究中認為可能的原因為 hydroxychloroquine 及 azithromycin 併用對於 QT 區間延長之累積效應(協同作用)，增加心律不整及心因性死亡，或因其他加成之心臟毒性效應。
 - (2) MHRA 經評估後建議修訂 hydroxychloroquine 成分藥品與全身性使用之 azithromycin 藥品仿單以加刊上述風險之警語；而 chloroquine，及 clarithromycin 與 erythromycin 等 macrolide antibiotics 類藥品可能有相似之安全性特性，故建議 chloroquine 與其它全身性

macrolide antibiotics 類等藥品仿單亦應加刊相關安全資訊。

- (3) 另，已知 hydroxychloroquine 及 chloroquine 成分藥品與發生精神疾病具相關聯，包含憂鬱、焦慮、幻覺及思覺失調等。2020 年 11 月一項歐洲安全性回顧曾建議更新 hydroxychloroquine 及 chloroquine 成分藥品仿單之警語，除應涵蓋各式的精神疾病症狀外還需包含罕見的自殺行為。評估指出精神疾病症狀通常發生於開始治療的第一個月內，亦曾發生於無精神相關疾病史的病人。

5. 食品藥物管理署說明：

- (1) 經查，我國核准含 hydroxychloroquine 成分藥品許可證共 9 張，含 chloroquine 成分藥品許可證皆已註銷；核准含全身性 macrolide antibiotics 類藥品共 80 張，包括 azithromycin、clarithromycin 及 erythromycin 等，其中文仿單刊載簡述如下：

- 含 hydroxychloroquine 成分藥品：於「不良反應」處已刊載「中樞神經系統的影響：這方面的副作用較少發生，包括頭暈、暈眩、耳鳴、聽力喪失、頭痛、神經質及情緒不穩，毒性精神異常及痙攣亦曾有所聞」、「精神疾患：情緒不穩、神經質、精神病、自殺行為、抑鬱、幻覺、焦慮、躁動、意識混亂、妄想、躁症和睡眠障礙」，惟未如英國 MHRA 仿單刊載於「警語及注意事項」中且未提及用藥後一個月內可能發生精神症狀，包括未曾出現精神病史之病人。
- 全身性 macrolide antibiotics 類藥品及 hydroxychloroquine 成分藥品皆未刊載「全身性 macrolide antibiotics 類藥品與 hydroxychloroquine 成分藥品併用可能增加心血管事件風險」之相關安全資訊。

6. 醫療人員應注意事項：

- (1) 醫師開立處方含全身性 macrolide antibiotics 類藥品予正使用含 hydroxychloroquine 成分藥品的病人前，應謹慎評估病人之臨床效益與風險。
- (2) 若臨床上有必要併用含 hydroxychloroquine 成分藥品與全身性 macrolide antibiotics 類藥品時，應謹慎用於具有心血管事件風險的病人，並遵循每項中文仿單之建議。
- (3) 應對含 hydroxychloroquine 成分藥品有關的精神疾病反應保持警覺，曾有案例發生於無精神相關病史的病人。

7. 病人應注意事項：

- (1) 含 hydroxychloroquine 成分藥品與口服或針劑型的 macrolide antibiotics 類藥品併用時，可能增加發生心臟不良反應的風險。
- (2) 若於用藥期間有任何心臟相關症狀(如心悸、昏厥、胸痛或無法解釋的呼吸困難)，應立即就醫。
- (3) 曾有一些病人在開始使用含 hydroxychloroquine 成分藥品治療後出現心理健康相關的症狀。若病人或家人、照顧者發現使用 hydroxychloroquine 後發生任何新的或惡化的心理健康症狀，請立即尋求醫療協助。

本院 hydroxychloroquine 成分藥品

Plaquenil

必賴克慶膜衣錠

Hydroxychloroquine sulfate
200mg/tab.



[PLAQU]

本院巨環類抗生素

Zithromax tab.

日舒錠

Azithromycin
250mg/tab.



[ZITHT]

Zithromax susp

日舒懸液用粉

Azithromycin 40mg/ml,
15ml/bot.



[ZITHL]

Erythromycin cap.

紅黴素膠囊

Erythromycin estolate
250mg/cap.



[ILOS0]

本院巨環類抗生素

Klaricid susp

開羅理黴素

Clarithromycin
25mg/ml, 70ml/bot.



[KLARL]

Klaricid inj

開羅理黴素靜脈注射劑

Clarithromycin
500mg/vial.



[KLA5I]

Klaricid XL

開羅理黴素持續性藥效錠

Clarithromycin
500mg/tab.



[KLAR5]

◎醫療人員或病人懷疑因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。