

DONPEZPHAR 10

Để xa tầm tay trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Thành phần dược chất:

Donepezil HCl.....10,0 mg.

Thành phần tá dược: Tablettose 100, microcrystallin cellulose 112, pregelatinized starch, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat, hydroxypropyl methyl cellulose, talc, PEG 6000, titan dioxyd vừa đủ 1 viên.

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim. Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, một mặt trơn, mặt còn lại có khắc một vạch ngang, cạnh và thành viên lảnh lẩn. Có thể bề đôi viên thuốc.

4. Chỉ định:

- Điều trị triệu chứng bệnh Alzheimer mức độ nhẹ, trung bình và nặng.

5. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng

- DONPEZPHAR 10 được dùng bằng đường uống vào buổi tối ngay trước khi ngủ.

Liều dùng

Người lớn/Người cao tuổi: Việc điều trị bắt đầu ở liều 5 mg/ngày (liều 1 lần mỗi ngày). Liều 5 mg/ngày nên được duy trì ít nhất là 1 tháng để có thể đánh giá những đáp ứng lâm sàng sớm nhất đối với việc điều trị cũng như giúp đạt được nồng độ donepezil hydroclorid ở trạng thái ổn định. Sau 4 tuần đánh giá lâm sàng ở bệnh nhân điều trị ở liều 5 mg/ngày, có thể tăng liều donepezil hydroclorid lên đến 10 mg/ngày (liều 1 lần/ngày). Liều tối đa/ngày được khuyến cáo là 10mg. Các liều lớn hơn 10 mg/ngày chưa được nghiên cứu trong thử nghiệm sàng.

Việc điều trị nên được bắt đầu bởi một thầy thuốc có kinh nghiệm trong việc điều trị chứng sa sút trí tuệ. Sự chẩn đoán nên dựa theo những hướng dẫn đã được công nhận (như DSM IV, ICD 10). Việc điều trị bằng donepezil chỉ nên bắt đầu khi đã có người chăm sóc bệnh nhân, chịu trách nhiệm theo dõi bệnh nhân uống thuốc một cách đều đặn. Điều trị duy trì có thể tiếp tục khi thuốc vẫn còn hiệu quả điều trị đối với bệnh nhân. Do đó, hiệu quả lâm sàng của donepezil nên được đánh giá lại một cách thường xuyên. Nên xem xét ngưng điều trị khi hiệu quả điều trị không còn nữa. Sự đáp ứng của từng cá nhân đối với donepezil không thể đoán trước được.

Khi ngưng điều trị có thể thấy sự giảm dần những tác dụng có lợi của donepezil hydroclorid. Không có dấu hiệu nào về tác dụng phản hồi sau khi ngưng điều trị đột ngột.



Suy thận và suy gan: Một phác đồ tương tự có thể dùng cho những bệnh nhân suy thận, vì tình trạng này không ảnh hưởng đến độ thanh thải của donepezil hydroclorid.

Do có thể có những thay đổi đáng kể trong suy gan ở mức độ nhẹ đến trung bình, nên chỉnh liều tùy theo độ dung nạp thuốc của từng bệnh nhân. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em: Donepezil hydroclorid không được khuyến dùng cho trẻ em.

6. Chống chỉ định:

- Bệnh nhân quá mẫn với donepezil hydroclorid, các dẫn xuất của piperidin hoặc bất cứ tá dược nào trong công thức.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Dùng donepezil hydroclorid đối với bệnh nhân bị những loại sa sút trí tuệ khác hay những loại suy giảm trí nhớ khác (như giảm nhận thức nhẹ có mất trí nhớ) đang được nghiên cứu.
- **Gây mê:** Donepezil hydroclorid là chất ức chế men cholinesterase có khả năng tăng cường sự giãn cơ loại succinylcholin trong quá trình gây mê.
- **Bệnh lý tim mạch:**
 - + Do tác dụng dược lý của thuốc, các chất ức chế men cholinesterase có thể có các tác động cường thần kinh đối giao cảm trên nhịp tim (như làm chậm nhịp tim). Khả năng chịu tác dụng này có thể đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân có "hội chứng suy nút xoang" hoặc những bệnh lý dẫn truyền trên thất của tim, như bloc xoang nhĩ hay bloc nhĩ-thất.
 - + Đã có báo cáo ghi nhận trường hợp ngất và động kinh. Khi khám những bệnh nhân như thế, nên lưu tâm đến khả năng có bloc tim hoặc ngưng xoang kéo dài.
- **Bệnh lý dạ dày-ruột:** Những bệnh nhân có nguy cơ loét cao, như có tiền sử về bệnh loét hoặc đang dùng đồng thời các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) cần được theo dõi các triệu chứng về dạ dày-ruột. Tuy nhiên, những nghiên cứu lâm sàng về donepezil hydroclorid cho thấy không có sự gia tăng, so với giả dược, về tỷ lệ loét tiêu hóa hoặc xuất huyết dạ dày-ruột.
- **Sinh dục-Tiết niệu:** Mặc dù chưa được ghi nhận trong những thử nghiệm lâm sàng của donepezil hydroclorid nhưng các thuốc có tác dụng giống cholin có thể gây ra bí tiểu.
- **Bệnh lý thần kinh - Động kinh:** Các thuốc có tác dụng giống cholin được cho là có khả năng gây co giật toàn thân. Tuy nhiên, cơn động kinh cũng có thể là một biểu hiện của bệnh Alzheimer. Những thuốc có tác dụng giống cholin có thể làm nặng thêm hoặc gây ra các triệu chứng ngoại tháp.
- **Hội chứng ác tính thần kinh (NMS):** NMS là một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng đặc trưng bởi tăng thân nhiệt, cứng cơ, mất ổn định tự chủ, thay đổi ý thức và tăng nồng độ creatin phosphokinase huyết thanh, đã được báo cáo rất hiếm xảy ra với donepezil, đặc biệt ở

những bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn thần đồng thời. Dấu hiệu có thể bao gồm myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Ngưng điều trị nếu bệnh nhân phát triển các dấu hiệu và triệu chứng của NMS, hoặc sốt cao không rõ nguyên nhân.

- *Bệnh lý hô hấp*: Nên cẩn thận khi kê đơn các chất ức chế cholinesterase cho những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc bệnh phổi tắc nghẽn do tác dụng giống cholin của thuốc. Tránh dùng đồng thời donepezil hydroclorid với các chất ức chế acetylcholinesterase, chất chủ vận hay chất đối kháng của hệ cholinergic.
- *Suy gan nặng*: Chưa có dữ liệu đối với những bệnh nhân bị suy gan nặng.
- *Tỷ lệ tử vong ở những thử nghiệm lâm sàng sa sút trí tuệ do mạch máu*:
 - + 3 thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong 6 tháng để nghiên cứu từng bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn NINDS-AIREN, chắc hẳn hay có thể bị sa sút trí tuệ do mạch máu (VaD). Tiêu chuẩn NINDS-AIREN được đặt ra để nhận dạng những bệnh nhân mà sa sút trí tuệ chỉ do nguyên nhân mạch máu và để loại trừ những bệnh nhân bị bệnh Alzheimer. Trong nghiên cứu đầu tiên, tỷ lệ tử vong là 2/198 (1,0%) với liều 5mg donepezil hydroclorid, 5/206 (2,4%) với liều 10mg donepezil hydroclorid và 7/199 (3,5%) với giả dược. Ở nghiên cứu thứ hai, tỷ lệ tử vong là 4/208 (1,9%) với liều 5mg donepezil hydroclorid, 3/215 (1,4%) với liều 10mg donepezil hydroclorid và 1/193 (0,5%) với giả dược. Trong nghiên cứu thứ ba, tỷ lệ tử vong là 11/648 (1,7%) với liều 5mg donepezil hydroclorid và 0/326 (0%) với giả dược. Tỷ lệ tử vong trong 3 nghiên cứu sa sút trí tuệ do mạch máu ở nhóm dùng donepezil hydroclorid (1,7%) là cao hơn về mặt số lượng so với nhóm dùng giả dược (1,1%), tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa về mặt thống kê. Đa số trường hợp tử vong xảy ra khi bệnh nhân đang dùng hoặc donepezil hydroclorid hoặc giả dược là do các nguyên nhân liên quan đến mạch máu vì không thể loại trừ ở những đối tượng lớn tuổi này thường có bệnh mạch máu. Một phân tích ở tất cả các biến cố mạch máu nghiêm trọng có hay không đe dọa tính mạng chỉ ra rằng không có sự khác nhau về tỷ lệ tái xuất hiện ở nhóm donepezil hydroclorid so với nhóm giả dược.
 - + Trong những nghiên cứu bệnh Alzheimer chung (n=4146), và khi những nghiên cứu bệnh Alzheimer này gộp chung với những nghiên cứu sa sút trí tuệ khác (tất cả n=6888), tỷ lệ tử vong ở nhóm giả dược vượt quá nhóm donepezil hydroclorid về số lượng.
- *Thận trọng với thành phần tá dược của thuốc*: Thành phần thuốc có chứa lactose monohydrat, thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng donepezil hydroclorid cho phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây quái thai nhưng đã thấy độc tính trước và sau khi sinh. Những nguy cơ tiềm ẩn trên người chưa được biết đến.

Không nên sử dụng donepezil hydroclorid trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Donepezil bài tiết qua sữa chuột. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên phụ nữ cho con bú và chưa biết liệu donepezil hydroclorid có đi qua sữa mẹ hay không. Không nên sử dụng donepezil trong thời kỳ cho con bú.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Donepezil có ảnh hưởng từ nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Chứng sa sút trí tuệ có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc làm giảm khả năng sử dụng máy móc. Hơn nữa, donepezil có thể gây mệt mỏi, choáng váng và co cứng cơ, chủ yếu là khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Bác sĩ điều trị nên đánh giá một cách đều đặn về khả năng bệnh nhân được điều trị bằng donepezil đối với việc tiếp tục lái xe hay vận hành máy móc phức tạp.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc

Donepezil hydroclorid và/hoặc bất kỳ sản phẩm chuyển hóa nào của nó cũng không ức chế quá trình chuyển hóa theophyllin, warfarin, cimetidin hoặc digoxin ở người. Sự chuyển hóa donepezil hydroclorid không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời digoxin hay cimetidin. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy isoenzym 3A4 và một phần nhỏ của isoenzym 2D6, trong hệ thống cytochrome P450 có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của donepezil. Các nghiên cứu về tương tác thuốc đã được thực hiện *in vitro* chứng tỏ rằng ketoconazol, chất ức chế CYP3A4 và quinidin, chất ức chế CYP2D6, ức chế chuyển hóa của donepezil. Do đó những chất này cũng như những chất ức chế CYP3A4, như itraconazol và erythromycin, và chất ức chế CYP2D6, như fluoxetin, có thể gây ức chế chuyển hóa của donepezil. Trong một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh, ketoconazol làm tăng nồng độ trung bình của donepezil khoảng 30%.

Các tác nhân gây cảm ứng enzym, như rifampicin, phenytoin, carbamazepin và rượu có thể làm giảm nồng độ donepezil. Vì mức độ của tác động ức chế hoặc cảm ứng chưa được biết rõ, việc sử dụng thuốc kết hợp như thế nên thận trọng. Donepezil hydroclorid có khả năng ảnh hưởng đến những thuốc có hoạt tính kháng cholinergic. Nó cũng có khả năng tác động hiệp lực khi điều trị đồng thời với các thuốc như succinylcholin, các thuốc ức chế thần kinh-cơ khác, hay các chất chủ vận cholinergic hoặc các thuốc chẹn beta có ảnh hưởng trên dẫn truyền tim.

Tương kỵ của thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các phản ứng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy, co cứng cơ, mệt mỏi, buồn nôn, nôn và mất ngủ.

Danh mục các tác dụng không mong muốn được trình bày ở dạng bảng

Tần suất của các biến cố ngoại ý như sau: thường gặp ($>1/100$, $<1/10$), ít gặp ($>1/1000$, $<1/100$), hiếm gặp ($>1/10.000$, $<1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$), chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm trùng và ký sinh trùng		Cảm lạnh thông thường			
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn			
Rối loạn tâm thần		Áo giác* Kích động* Hành vi hung hăng** Giấc mơ bất thường và ác mộng**			
Rối loạn hệ thần kinh		Ngất* Choáng váng Mất ngủ	Động kinh*	Các triệu chứng ngoại tháp	Hội chứng ác tính thần kinh
Rối loạn tim			Nhịp tim chậm	Bloc xoang nhĩ Bloc nhĩ thất	
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Buồn nôn	Nôn Rối loạn vùng bụng	Xuất huyết dạ dày – ruột Loét dạ dày tá tràng		
Rối loạn gan mật					Rối loạn chức năng gan kể cả viêm gan***
Rối loạn da và biểu mô		Phát ban Ngứa			
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương		Cơ cứng cơ			
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu không tự chủ			
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Nhức đầu	Mệt mỏi Đau			
Xét nghiệm			Tăng nhẹ nồng độ creatin kinase cơ trong máu		
Tổn thương và ngộ độc		Tai nạn			

* Khi điều tra nghiên cứu những bệnh nhân bị ngất hay động kinh, nên lưu ý đến khả năng có bloc tim hoặc ngưng xoang kéo dài.

** Các trường hợp ảo giác, kích động và hành vi hung hăng đã được điều chỉnh bằng cách giảm liều hoặc ngưng điều trị.

*** Trong những trường hợp rối loạn chức năng gan không rõ nguyên nhân, nên cân nhắc việc ngừng điều trị donepezil hydroclorid.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

12. Quá liều và cách xử trí

Liều gây chết trung bình ước tính của donepezil hydroclorid sau khi dùng một liều uống duy nhất ở chuột nhất là 45 mg/kg và chuột cống là 32 mg/kg, tương đương khoảng 225 lần và 160 lần liều tối đa 10 mg/ngày dùng cho người. Các dấu hiệu của sự kích thích cholinergic liên quan đến liều được ghi nhận ở các động vật thí nghiệm bao gồm: giảm cử động tự ý, tư thế nằm sấp, đáng đi lảo đảo, chảy nước mắt, co giật rung, hô hấp giảm, tiết nước bọt, co đồng tử, co cứng cơ cục bộ và thân nhiệt bề mặt giảm.

Dùng quá liều chất ức chế cholinesterase có thể đưa đến cơn kích thích hệ cholinergic đặc trưng bởi buồn nôn trầm trọng, nôn, tăng tiết nước bọt, đổ mồ hôi, chậm nhịp tim, hạ huyết áp, giảm hô hấp, trụy tuần hoàn và co giật. Có khả năng tăng tình trạng nhược cơ và có thể đưa đến tử vong nếu các cơ hô hấp bị ảnh hưởng.

Cũng như trong bất kỳ trường hợp dùng quá liều nào, nên dùng các biện pháp hỗ trợ toàn thân. Chất kháng cholinergic bậc ba như atropin có thể được sử dụng như một thuốc giải độc trong trường hợp quá liều donepezil hydroclorid. Nên dùng atropin sulphat tiêm tĩnh mạch với liều được chuẩn độ cho đến khi đạt hiệu quả mong muốn: liều khởi đầu từ 1 đến 2mg tiêm tĩnh mạch với liều kế tiếp được dựa trên đáp ứng lâm sàng. Các đáp ứng không điển hình về huyết áp và nhịp tim đã được ghi nhận với các thuốc có tác dụng giống cholin khi được dùng đồng thời với các thuốc kháng cholinergic bậc bốn như glycopyrrolat. Chưa rõ có phải donepezil hydroclorid và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể được thải trừ bằng thẩm phân hay không (thẩm phân máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu).

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị thoái hóa thần kinh.

Mã ATC: N06DA02

Cơ chế tác động: Donepezil hydroclorid là chất ức chế chuyên biệt và có hồi phục acetylcholinesterase là một cholinesterase chiếm ưu thế trong não. Trong thử nghiệm *in vitro*, donepezil hydroclorid ức chế enzym này mạnh hơn 1.000 lần so với butyrylcholinesterase, một enzym hiện diện chủ yếu bên ngoài hệ thần kinh trung ương.

Sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến trung bình: Ở những bệnh nhân bị chứng sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer tham gia vào thử nghiệm lâm sàng, việc dùng donepezil hydroclorid liều duy nhất mỗi ngày 5mg hoặc 10mg tạo ra sự ức chế hoạt tính men acetylcholinesterase ở trạng thái ổn định (đo ở màng hồng cầu) là 63,6% và 77,3% tương ứng khi được đo theo liều. Sự ức chế acetylcholinesterase (AChE) của donepezil hydroclorid ở tế bào hồng cầu có liên quan đến những thay đổi thang điểm ADAS-cog, một thang điểm nhạy để kiểm tra phương diện nhận thức có chọn lọc. Khả năng của donepezil hydroclorid trong việc làm thay đổi quá trình bệnh lý thần

kinh tiềm ẩn chưa được nghiên cứu. Vì vậy donepezil hydroclorid không được xem là có bất kỳ tác động nào trên tiến triển của bệnh.

Hiệu quả của việc điều trị chứng sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer bằng donepezil hydroclorid đã được nghiên cứu trong 4 thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng bằng giả dược, 2 thử nghiệm kéo dài 6 tháng và 2 thử nghiệm kéo dài 1 năm.

Trong thử nghiệm lâm sàng kéo dài 6 tháng, việc phân tích hiệu quả của việc điều trị bằng donepezil dựa trên sự kết hợp của 3 tiêu chuẩn: thang điểm ADAS-cog (đánh giá khả năng nhận thức), cảm tưởng dựa trên phỏng vấn lâm sàng của thầy thuốc về sự thay đổi với các dữ liệu của người chăm sóc (đánh giá toàn thể chức năng - CIBIC) và thang điểm đánh giá các hoạt động sống hàng ngày trong thang điểm đánh giá sa sút trí tuệ trên lâm sàng (đánh giá khả năng hòa nhập cộng đồng, gia đình, sở thích và chăm sóc cá nhân).

Những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn liệt kê dưới đây được xem là có đáp ứng điều trị.

Đáp ứng = Cải thiện thang điểm ADAS-cog ít nhất 4 điểm

Không xấu đi bằng đánh giá CIBIC+

Không xấu đi thang điểm đánh giá các hoạt động sống hàng ngày trong thang điểm đánh giá sự sa sút trí tuệ trên lâm sàng.

	% Đáp ứng	
	Dân số tham gia nghiên cứu	Số trường hợp được quan sát n = 352
Nhóm giả dược	10%	10%
Nhóm donepezil hydroclorid 5 mg	18%*	18%*
Nhóm donepezil hydroclorid 10 mg	21%*	22%*
* p < 0,05		
** p < 0,01		

Donepezil hydroclorid đã tạo ra sự tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê phụ thuộc vào liều với số phần trăm các bệnh nhân được đánh giá là đáp ứng điều trị.

14. Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Nồng độ cao nhất trong huyết tương đạt được khoảng 3 đến 4 giờ sau khi uống. Nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong tăng tỷ lệ với liều dùng. Thời gian bán hủy ở giai đoạn cuối khoảng 70 giờ, như vậy việc dùng liều duy nhất hàng ngày nhiều sẽ đưa đến sự tiếp cận dần trạng thái ổn định. Trạng thái gần như ổn định đạt được trong vòng 3 tuần sau khi bắt đầu trị liệu. Một khi đạt được trạng thái ổn định, nồng độ donepezil hydroclorid trong huyết tương và hoạt tính về dược lực học liên quan cho thấy có rất ít biến đổi suốt quá trình trong ngày.

Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của donepezil hydroclorid.

Phân bố:

Khoảng 95% donepezil hydroclorid gắn với protein huyết tương người. Sự gắn kết với protein huyết tương của 6-O-desmethyl donepezil dạng chuyển hóa hoạt động chưa được biết rõ. Sự phân bố donepezil hydroclorid ở các mô khác nhau chưa được nghiên cứu rõ ràng. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu trên quy mô lớn tiến hành trên nam tình nguyện khỏe mạnh, 240 giờ sau khi dùng liều duy nhất 5mg donepezil hydroclorid được đánh dấu ^{14}C , khoảng 28% chất đồng vị đánh dấu vẫn chưa thu hồi được. Điều này cho thấy rằng donepezil hydroclorid và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể tồn tại trong cơ thể hơn 10 ngày.

Chuyển hóa/ Thải trừ:

Donepezil hydroclorid được đào thải trong nước tiểu ở cả hai dạng không thay đổi và dạng chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom P450 thành nhiều chất chuyển hóa, không phải tất cả các chất chuyển hóa này đều được xác định. Sau khi dùng liều duy nhất 5mg donepezil hydroclorid được đánh dấu bằng ^{14}C , mức phóng xạ trong huyết tương, được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm liều dùng, hiện diện chủ yếu ở dạng donepezil hydroclorid không thay đổi (30%), 6-O-desmethyl donepezil (11% - chất chuyển hóa duy nhất thể hiện hoạt tính tương tự với donepezil hydroclorid), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-desmethyl donepezil (7%) và dạng liên hợp glucuronid của 5-O-desmethyl donepezil (3%). Khoảng 57% tổng lượng phóng xạ đã dùng được thu hồi lại từ nước tiểu (17% ở dạng donepezil không đổi), và 14,5% được thu hồi lại từ phân, cho thấy sự biến đổi sinh học và sự đào thải qua nước tiểu là đường thải trừ chủ yếu. Không có dấu hiệu nào cho thấy donepezil hydroclorid và/hoặc bất kỳ chất chuyển hóa nào của nó tham gia chu trình gan ruột.

Nồng độ donepezil trong huyết tương giảm theo thời gian bán hủy khoảng 70 giờ.

Giới tính, chủng tộc và tiền sử hút thuốc lá không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với nồng độ donepezil hydroclorid trong huyết tương. Dược động học của donepezil chưa được nghiên cứu một cách chính thức ở những người cao tuổi khỏe mạnh hoặc ở những bệnh nhân bị sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer hoặc bệnh nhân bị sa sút trí tuệ do mạch máu. Tuy nhiên nồng độ trung bình trong huyết tương của những bệnh nhân gần như tương đương với những người tình nguyện khỏe mạnh.

Những bệnh nhân suy gan ở mức độ nhẹ đến trung bình có tăng nồng độ donepezil ở trạng thái ổn định, diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trung bình khoảng 48% và nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) trung bình khoảng 39%.

15. Qui cách đóng gói

Hộp 03 vỉ x vỉ 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 06 vỉ x vỉ 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C .

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

160 TÔN ĐỨC THẮNG – ĐÔNG ĐA – HÀ NỘI

ĐT: 84-24-38454561; 024- 38454562 Fax: 024-38237460

SẢN XUẤT TẠI: THANH XUÂN - SÓC SƠN - HÀ NỘI

Aricept Tablets

Summary of Product Characteristics Updated 24-May-2018 | Eisai Ltd

1. Name of the medicinal product

ARICEPT 5 mg film coated tablets

ARICEPT 10 mg film coated tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each film-coated tablet contains 5 mg donepezil hydrochloride, equivalent to 4.56 mg of donepezil free base.

Excipients with known effect: Each 5 mg tablet contains 87.17 mg of lactose.

Each film-coated tablet contains 10 mg donepezil hydrochloride, equivalent to 9.12 mg of donepezil free base.

Excipients with known effect: Each 10 mg tablet contains 174.33 mg of lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Film-coated tablet.

ARICEPT 5 mg film coated tablets are white, round, biconvex tablets debossed 'ARICEPT' on one side and '5' on the other side.

ARICEPT 10 mg film coated tablets are yellow, round, biconvex tablets debossed 'ARICEPT' on one side and '10' on the other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

ARICEPT film coated tablets are indicated for the symptomatic treatment of mild to moderately severe Alzheimer's dementia.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults/Elderly people

Treatment is initiated at 5 mg/day (once-a-day dosing). The 5 mg/day dose should be maintained for at least one month in order to allow the earliest clinical responses to treatment to be assessed and to allow steady-state concentrations of donepezil hydrochloride to be achieved. Following a one-month clinical assessment of treatment at 5 mg/day, the dose of ARICEPT can be increased to 10 mg/day (once-a-day dosing). The maximum recommended daily dose is 10 mg. Doses greater than 10 mg/day have not been studied in clinical trials.

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the diagnosis and treatment of Alzheimer's dementia. Diagnosis should be made according to accepted guidelines (e.g. DSM IV, ICD 10). Therapy with donepezil should only be started if a caregiver is available who will regularly monitor drug intake for the patient. Maintenance treatment can be continued for as long as a therapeutic benefit for the patient exists. Therefore, the clinical benefit of donepezil should be reassessed on a regular basis. Discontinuation should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present. Individual response to donepezil cannot be predicted.

Upon discontinuation of treatment, a gradual abatement of the beneficial effects of ARICEPT is seen.

Paediatric population

ARICEPT is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age.

Patients with renal and hepatic impairment

A similar dose schedule can be followed for patients with renal impairment, as clearance of donepezil hydrochloride is not affected by this condition.

Due to possible increased exposure in mild to moderate hepatic impairment (see section 5.2), dose escalation should be performed according to individual tolerability. There are no data for patients with severe hepatic impairment.

Method of administration

ARICEPT should be taken orally, in the evening, just prior to retiring.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to donepezil hydrochloride, piperidine derivatives, or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

The use of ARICEPT in patients with severe Alzheimer's dementia, other types of dementia or other types of memory impairment (e.g., age-related cognitive decline), has not been investigated.

Anaesthesia

ARICEPT as a cholinesterase inhibitor, is likely to exaggerate succinylcholine-type muscle relaxation during anaesthesia.

Cardiovascular Conditions

Because of their pharmacological action, cholinesterase inhibitors may have vagotonic effects on heart rate (e.g. bradycardia). The potential for this action may be particularly important to patients with "sick sinus syndrome" or other supraventricular cardiac conduction conditions, such as sinoatrial or atrioventricular block.

There have been reports of syncope and seizures. In investigating such patients the possibility of heart block or long sinus pauses should be considered.

Gastrointestinal Conditions

Patients at increased risk for developing ulcers, e.g. those with a history of ulcer disease or those receiving concurrent nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), should be monitored for symptoms. However, the clinical studies with ARICEPT showed no increase, relative to placebo, in the incidence of either peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding.

Genitourinary

Although not observed in clinical trials of ARICEPT, cholinomimetics may cause bladder outflow obstruction.

Neurological Conditions

Seizures: Cholinomimetics are believed to have some potential to cause generalised convulsions. However, seizure activity may also be a manifestation of Alzheimer's disease.

Cholinomimetics may have the potential to exacerbate or induce extrapyramidal symptoms.

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

NMS, a potentially life-threatening condition characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness and elevated serum creatine phosphokinase levels, has been reported to occur very rarely in association with donepezil, particularly in patients also receiving concomitant antipsychotics. Additional signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs and symptoms indicative of NMS, or presents with unexplained high fever without additional clinical manifestations of NMS, treatment should be discontinued.

Pulmonary Conditions

Because of their cholinomimetic actions, cholinesterase inhibitors should be prescribed with care to patients with a history of asthma or obstructive pulmonary disease.

The administration of ARICEPT concomitantly with other inhibitors of acetylcholinesterase, agonists or antagonists of the cholinergic system should be avoided.

Severe Hepatic Impairment

There are no data for patients with severe hepatic impairment.

Mortality in Vascular Dementia Clinical Trials

Three clinical trials of 6 months duration were conducted studying individuals meeting the NINDS-AIREN criteria for probable or possible vascular dementia (VaD). The NINDS-AIREN criteria are designed to identify patients whose dementia appears to be due solely to vascular causes and to exclude patients with Alzheimer's disease. In the first study, the mortality rates were 2/198 (1.0%) on donepezil hydrochloride 5 mg, 5/206 (2.4%) on donepezil hydrochloride 10 mg and 7/199 (3.5%) on placebo. In the second study, the mortality rates were 4/208 (1.9%) on donepezil hydrochloride 5 mg, 3/215 (1.4%) on donepezil hydrochloride 10 mg and 1/193 (0.5%) on placebo. In the third study, the mortality rates were 11/648 (1.7%) on donepezil hydrochloride 5 mg and 0/326 (0%) on placebo. The mortality rate for the three VaD studies combined in the donepezil hydrochloride group (1.7%) was numerically higher than in the placebo group (1.1%), however, this difference was not statistically significant. The majority of deaths in patients taking either donepezil hydrochloride or placebo appear to result from various vascular related causes, which could be expected in this elderly population with underlying vascular disease. An analysis of all serious non-fatal and fatal vascular events showed no difference in the rate of occurrence in the donepezil hydrochloride group relative to placebo.

In pooled Alzheimer's disease studies (n=4146), and when these Alzheimer's disease studies were pooled with other dementia studies including the vascular dementia studies (total n=6888), the mortality rate in the placebo groups

numerically exceeded that in the donepezil hydrochloride groups.

Excipients

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Donepezil hydrochloride and/or any of its metabolites do not inhibit the metabolism of theophylline, warfarin, cimetidine or digoxin in humans. The metabolism of donepezil hydrochloride is not affected by concurrent administration of digoxin or cimetidine. In vitro studies have shown that the cytochrome P450 isoenzymes 3A4 and to a minor extent 2D6 are involved in the metabolism of donepezil. Drug interaction studies performed in vitro show that ketoconazole and quinidine, inhibitors of CYP3A4 and 2D6 respectively, inhibit donepezil metabolism. Therefore these and other CYP3A4 inhibitors, such as itraconazole and erythromycin, and CYP2D6 inhibitors, such as fluoxetine could inhibit the metabolism of donepezil. In a study in healthy volunteers, ketoconazole increased mean donepezil concentrations by about 30%.

Enzyme inducers, such as rifampicin, phenytoin, carbamazepine and alcohol may reduce the levels of donepezil. Since the magnitude of an inhibiting or inducing effect is unknown, such drug combinations should be used with care. Donepezil hydrochloride has the potential to interfere with medications having anticholinergic activity. There is also the potential for synergistic activity with concomitant treatment involving medications such as succinylcholine, other neuro-muscular blocking agents or cholinergic agonists or beta blocking agents that have effects on cardiac conduction.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of donepezil in pregnant women.

Studies in animals have not shown teratogenic effect but have shown pre and post natal toxicity (see section 5.3 preclinical safety data). The potential risk for humans is unknown.

ARICEPT should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breastfeeding

Donepezil is excreted in the milk of rats. It is not known whether donepezil hydrochloride is excreted in human breast milk and there are no studies in lactating women. Therefore, women on donepezil should not breast feed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Donepezil has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

Dementia may cause impairment of driving performance or compromise the ability to use machinery. Furthermore, donepezil can induce fatigue, dizziness and muscle cramps, mainly when initiating or increasing the dose. The treating physician should routinely evaluate the ability of patients on donepezil to continue driving or operating complex machines.

4.8 Undesirable effects

The most common adverse events are diarrhoea, muscle cramps, fatigue, nausea, vomiting and insomnia.

Adverse reactions reported as more than an isolated case are listed below, by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$) common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from available data).

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
Infections and infestations		Common cold			
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia			
Psychiatric disorders		Hallucinations** Agitation**			

16/12/2019

Aricept Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - print friendly - (emc)

		Aggressive behaviour** Abnormal dreams and Nightmares**			
Nervous system disorders		Syncope* Dizziness Insomnia	Seizure*	Extrapyramidal symptoms	Neuroleptic malignant syndrome
Cardiac disorders			Bradycardia	Sino-atrial block Atrioventricular block	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Nausea	Vomiting Abdominal disturbance	Gastrointestinal haemorrhage Gastric and duodenal ulcers Salivary hypersecretion		
Hepato-biliary disorders				Liver dysfunction including hepatitis***	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritis			
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		Muscle cramps			Rhabdomyolysis****
Renal and urinary disorders		Urinary incontinence			
General disorders and administration site conditions	Headache	Fatigue Pain			
Investigations			Minor increase in serum concentration of muscle creatine kinase		
Injury and poisoning		Accident			

* In investigating patients for syncope or seizure the possibility of heart block or long sinus pauses should be considered (see section 4.4).

** Reports of hallucinations, abnormal dreams, nightmares, agitation and aggressive behaviour have resolved on dose-reduction or discontinuation of treatment.

*** In cases of unexplained liver dysfunction, withdrawal of ARICEPT should be considered.

**** Rhabdomyolysis has been reported to occur independently of Neuroleptic Malignant syndrome and in close temporal association with donepezil initiation or dose increase.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

The estimated median lethal dose of donepezil hydrochloride following administration of a single oral dose in mice and rats is 45 and 32 mg/kg, respectively, or approximately 225 and 160 times the maximum recommended human dose of 10 mg per day. Dose-related signs of cholinergic stimulation were observed in animals and included reduced spontaneous movement, prone position, staggering gait, lacrimation, clonic convulsions, depressed respiration, salivation, miosis, fasciculation and lower body surface temperature.

Overdosage with cholinesterase inhibitors can result in cholinergic crisis characterised by severe nausea, vomiting, salivation, sweating, bradycardia, hypotension, respiratory depression, collapse and convulsions. Increasing muscle weakness is a possibility and may result in death if respiratory muscles are involved.

As in any case of overdose, general supportive measures should be utilised. Tertiary anticholinergics such as atropine may be used as an antidote for ARICEPT overdose. Intravenous atropine sulphate titrated to effect is recommended: an initial dose of 1.0 to 2.0 mg IV with subsequent doses based upon clinical response. Atypical responses in blood pressure and heart rate have been reported with other cholinomimetics when co-administered with quaternary anticholinergics such as glycopyrrolate. It is not known whether donepezil hydrochloride and/or its metabolites can be removed by dialysis (haemodialysis, peritoneal dialysis, or haemofiltration).

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: anti-dementia drugs; anticholinesterase; ATC-code N06DA02.

Mechanism of action

Donepezil hydrochloride is a specific and reversible inhibitor of acetylcholinesterase, the predominant cholinesterase in the brain. Donepezil hydrochloride is in vitro over 1000 times more potent an inhibitor of this enzyme than of butyrylcholinesterase, an enzyme that is present mainly outside the central nervous system.

Alzheimer's Dementia

In patients with Alzheimer's Dementia participating in clinical trials, administration of single daily doses of 5 mg or 10 mg of ARICEPT produced steady-state inhibition of acetylcholinesterase activity (measured in erythrocyte membranes) of 63.6% and 77.3%, respectively when measured post dose. The inhibition of acetylcholinesterase (AChE) in red blood cells by donepezil hydrochloride has been shown to correlate to changes in ADAS-cog, a sensitive scale that examines selected aspects of cognition. The potential for donepezil hydrochloride to alter the course of the underlying neuropathology has not been studied. Thus ARICEPT cannot be considered to have any effect on the progress of the disease.

Efficacy of treatment of Alzheimer's Dementia with ARICEPT has been investigated in four placebo-controlled trials, 2 trials of 6-month duration and 2 trials of 1-year duration.

In the 6 months clinical trial, an analysis was done at the conclusion of donepezil treatment using a combination of three efficacy criteria: the ADAS-Cog (a measure of cognitive performance), the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (a measure of global function) and the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (a measure of capabilities in community affairs, home and hobbies and personal care).

Patients who fulfilled the criteria listed below were considered treatment responders.

Response = Improvement of ADAS-Cog of at least 4 points
No deterioration of CIBIC +
No Deterioration of Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% Response	
	Intent to Treat Population n=365	Evaluable Population n=352
Placebo Group	10%	10%
ARICEPT tablets 5-mg Group	18%*	18%*

ARICEPT tablets 10-mg Group	21%*	22%**
-----------------------------	------	-------

*p<0.05

**p<0.01

ARICEPT produced a dose-dependent statistically significant increase in the percentage of patients who were judged treatment responders.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Maximum plasma levels are reached approximately 3 to 4 hours after oral administration. Plasma concentrations and area under the curve rise in proportion to the dose. The terminal disposition half-life is approximately 70 hours, thus, administration of multiple single-daily doses results in gradual approach to steady-state. Approximate steady-state is achieved within 3 weeks after initiation of therapy. Once at steady-state, plasma donepezil hydrochloride concentrations and the related pharmacodynamic activity show little variability over the course of the day.

Food did not affect the absorption of donepezil hydrochloride.

Distribution

Donepezil hydrochloride is approximately 95% bound to human plasma proteins. The plasma protein binding of the active metabolite 6-O-desmethyl donepezil is not known. The distribution of donepezil hydrochloride in various body tissues has not been definitively studied. However, in a mass balance study conducted in healthy male volunteers, 240 hours after the administration of a single 5 mg dose of ¹⁴C-labelled donepezil hydrochloride, approximately 28% of the label remained unrecovered. This suggests that donepezil hydrochloride and/or its metabolites may persist in the body for more than 10 days.

Biotransformation/ Elimination

Donepezil hydrochloride is both excreted in the urine intact and metabolised by the cytochrome P450 system to multiple metabolites, not all of which have been identified. Following administration of a single 5 mg dose of ¹⁴C-labelled donepezil hydrochloride, plasma radioactivity, expressed as a percent of the administered dose, was present primarily as intact donepezil hydrochloride (30%), 6-O-desmethyl donepezil (11% - only metabolite that exhibits activity similar to donepezil hydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyl donepezil (7%) and the glucuronide conjugate of 5-O-desmethyl donepezil (3%). Approximately 57% of the total administered radioactivity was recovered from the urine (17% as unchanged donepezil), and 14.5% was recovered from the faeces, suggesting biotransformation and urinary excretion as the primary routes of elimination. There is no evidence to suggest enterohepatic recirculation of donepezil hydrochloride and/or any of its metabolites.

Plasma donepezil concentrations decline with a half-life of approximately 70 hours.

Sex, race and smoking history have no clinically significant influence on plasma concentrations of donepezil hydrochloride. The pharmacokinetics of donepezil has not been formally studied in healthy elderly subjects or in Alzheimer's or vascular dementia patients. However mean plasma levels in patients closely agreed with those of young healthy volunteers.

Patients with mild to moderate hepatic impairment had increased donepezil steady state concentrations; mean AUC by 48% and mean C_{max} by 39% (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Extensive testing in experimental animals has demonstrated that this compound causes few effects other than the intended pharmacological effects consistent with its action as a cholinergic stimulator (see section 4.9). Donepezil is not mutagenic in bacterial and mammalian cell mutation assays. Some clastogenic effects were observed in vitro at concentrations overtly toxic to the cells and more than 3000 times the steady-state plasma concentrations. No clastogenic or other genotoxic effects were observed in the mouse micronucleus model in vivo. There was no evidence of oncogenic potential in long-term carcinogenicity studies in either rats or mice.

Donepezil hydrochloride had no effect on fertility in rats, and was not teratogenic in rats or rabbits, but had a slight effect on still-births and early pup survival when administered to pregnant rats at 50 times the human dose (see section 4.6).

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet core

16/12/2019

Aricept Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - print friendly - (emc)

Lactose monohydrate

Maize starch

Cellulose, microcrystalline

Hypromellose

Magnesium Stearate

Film coating

Talc

Macrogol

Hypromellose

Titanium dioxide "E171"

Yellow iron oxide "E172" (10mg)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Bottles: 3 years

Blisters: 4 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

Bottles (HDPE)

Packs of 28, 30 and 100

Blisters (PVC/Aluminium)

Packs of 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 and 120

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. Marketing authorisation holder

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, United Kingdom

8. Marketing authorisation number(s)

PL 10555/0006 (5mg)

PL 10555/0007 (10mg)

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 14th February 1997

Date of last renewal: 10th January 2007

10. Date of revision of the text

11/05/2018

Company Contact Details

Eisai Ltd

Address

European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield,
Hertfordshire, AL10 9SN

WWW

<http://www.eisai.co.uk>

16/12/2019

Aricept Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - print friendly - (emc)

Telephone

+44 (0)845 676 1400

Medical Information e-mail

EUMedInfo@eisai.net

Out of Hours Telephone

+44 (0)845 676 1400