



Rx Thuốc bán theo đơn

<https://healthyungthu.com/>

Aricept® Evess 5mg, 10mg

Donepezil Hydrochloride

1. TÊN THƯƠNG MẠI CỦA DƯỢC PHẨM

ARICEPT® Evess 5 mg (donepezil hydrochloride)
ARICEPT® Evess 10 mg (donepezil hydrochloride)

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nén donepezil hydrochloride 5 mg chứa 4,56 mg donepezil dạng base tự do.

Mỗi viên nén donepezil hydrochloride 10 mg chứa 9,12 mg donepezil dạng base tự do.

Về tá dược, xem phần 6.1

3. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén tan trong miệng

4. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Viên nén ARICEPT® được chỉ định trong điều trị triệu chứng:

- bệnh Alzheimer mức độ nhẹ, trung bình và nặng.
- sa sút trí tuệ do mạch máu (sa sút trí tuệ trong bệnh mạch máu não)

4.2 Liều lượng và cách dùng

Người lớn/Người cao tuổi:

Việc điều trị bắt đầu ở liều 5 mg/ngày (liều 1 lần mỗi ngày). ARICEPT EVESS được dùng bằng đường uống vào buổi tối ngay trước khi ngủ. Phải đặt viên nén vào lưỡi và để cho viên rã ra trước khi nuốt hoặc nuốt với nước, tùy theo ý muốn của người bệnh. Liều 5 mg/ngày nên được duy trì ít nhất là một tháng để có thể đánh giá những đáp ứng lâm sàng sớm nhất đối với điều trị cũng như giúp đạt được nồng độ donepezil hydrochloride ở trạng thái ổn định. Sau 4-6 tuần đánh giá lâm sàng ở bệnh nhân điều trị ở liều 5 mg/ngày, có thể tăng liều ARICEPT EVESS lên đến 10 mg/ngày (liều 1 lần mỗi ngày). Liều tối đa/ngày được khuyến cáo là 10 mg. Các liều lớn hơn 10 mg/ngày chưa được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng.

Khi ngưng điều trị có thể thấy sự giảm dần những tác dụng có lợi của ARICEPT. 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 hydrochloride.

Do có thể có những thay đổi đáng kể trong suy gan ở mức độ nhẹ đến trung bình (xem phần 5.2), 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:

ARICEPT không được khuyến dùng cho trẻ em.

4.3 Chống chỉ định

ARICEPT chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với donepezil hydrochloride, các dẫn xuất của piperidine hoặc bất cứ tá dược nào trong công thức.

ARICEPT chống chỉ định ở phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú.

4.4 Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc

Việc điều trị nên được bắt đầu bởi một thầy thuốc có kinh nghiệm trong việc điều trị với thuốc 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. Dùng ARICEPT 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: ARICEPT là chất ức chế men cholinesterase có khả năng tăng cường sự giãn cơ loại succinylcholine 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 ARICEPT 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 ARICEPT 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 choline 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 choline có thể làm nặng thêm hoặc gây ra các triệu chứng ngoại tháp.

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.

Nên tránh sử dụng đồng thời ARICEPT 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. Dược phẩm này chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề về dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hay kém hấp thu glucose-galactose do di truyền hiếm gặp, không dùng thuốc này.

Tỷ lệ tử vong ở những thử nghiệm lâm sàng sa sút trí tuệ do mạch máu: Người ta tiến hành 3 thử nghiệm lâm sàng trong 6 tháng gồm thử nghiệm E2020-307 (N=404), E2020-308 (N=423) và E2020-319 (N=648) 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 5 mg donepezil hydrochloride, 5/206 (2,4%) với liều 10 mg donepezil hydrochloride và 7/199 (3,5%) với giả dược. Ở nghiên cứu thứ nhì, tỷ lệ tử vong là 4/208 (1,9%) với liều 5 mg donepezil hydrochloride, 3/215 (1,4%) với liều 10 mg donepezil hydrochloride và 1/193 (0,5%) với giả dược. Trong nghiên cứu thứ ba, tỷ lệ tử vong là 11/648 (1,7%) với liều 5 mg donepezil hydrochloride 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 hydrochloride (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 hydrochloride 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 hydrochloride 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 hydrochloride về số lượng.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Donepezil hydrochloride và/hoặc bất kỳ sản phẩm chuyển hóa nào của nó cũng không ức chế quá trình chuyển hóa theophylline, warfarin, cimetidine hoặc digoxin ở người. Sự chuyển hóa donepezil hydrochloride không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời digoxin hay cimetidine.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy isoenzyme 3A4 và một phần nhỏ của isoenzyme 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 ketoconazole, chất ức chế CYP3A4 và quinidine, chất ức chế CYP2D6, ức chế chuyển hóa của donepezil. Do đó những chất này cũng như những chất ức chế CYP3A4, như itraconazole và erythromycin, và chất ức chế CYP2D6, như fluoxetine, có thể gây ức chế chuyển hóa của donepezil. Trong một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh, ketoconazole làm tăng nồng độ trung bình của donepezil khoảng 30%. Các tác nhân gây cảm ứng enzyme, như rifampicin, phenytoin, carbamazepine 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 hydrochloride 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 succinylcholine, 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.

4.6 Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai:

Những nghiên cứu về quái thai học đã được tiến hành ở chuột cống mang thai với liều lên đến gấp khoảng 80 lần liều dùng ở người và ở thỏ mang thai với liều lên đến gấp khoảng 50 lần liều dùng ở người không cho thấy bất kỳ dấu hiệu nào về khả năng sinh quái thai. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu chuột cống mang thai được cho liều gấp khoảng 50 lần liều dùng ở người từ ngày thứ 17 của thai kỳ đến ngày thứ 20 sau khi sinh thì có một sự gia tăng nhẹ về số tử sản và giảm nhẹ về số chuột con sống sót đến ngày thứ 4 sau khi sinh. Không ghi nhận có ảnh hưởng nào ở liều thử nghiệm thấp hơn, gấp khoảng

15 lần liều dùng ở người. ARICEPT không được khuyến dùng trong khi có thai. Chưa có dữ liệu lâm sàng về dùng donepezil trong khi có thai.

Cho con bú:

Chưa rõ có phải donepezil hydrochloride được tiết vào sữa mẹ hay không và cũng chưa có nghiên cứu nào ở phụ nữ đang cho con bú. Do đó, phụ nữ đang dùng donepezil không cho con bú.

4.7 Tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Donepezil có ảnh hưởng từ nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Chúng 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.

4.8 Tác dụng không mong muốn

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

Ghi nhận về các phản ứng phụ đối với bệnh Alzheimer nặng tương tự đối với bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến trung bình. Bảng dưới đây phân ánh tần suất các phản ứng phụ ở bệnh nhân đang điều trị với ARICEPT ở tất cả các giai đoạn của bệnh Alzheimer.

Các phản ứng phụ được ghi nhận nhiều hơn từng trường hợp riêng lẻ được liệt kê dưới đây, theo nhóm cơ quan hệ thống và theo tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp (>1/10), thường gặp (>1/100, <1/10), ít gặp (>1/1.000, <1/100) và hiếm gặp (>1/10.000, <1/1.000).

Nhóm cơ quan hệ thống	Rất thường gặp	Thường gặp	ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Cảm lạnh thông thường		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn		
Rối loạn tâm thần		Ảo giác** Kích động** Hành vi hung hăng**		
Rối loạn hệ thần kinh		Ngất* Choáng váng Mất ngủ	Động kinh*	Các triệu chứng ngoại tháp
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 mô dưới da		Phát ban Ngứa		
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương		Co cứng cơ		
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu không tự chủ		
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí dùng thuốc	Nhức đầu	Mệt mỏi Đau		
Xét nghiệm			Tăng nhẹ nồng độ creatine 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 tâm đến khả năng có bloc tim hoặc ngưng xoang kéo dài (xem phần 4.4)

** 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 ngưng điều trị ARICEPT.

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

4.9 Quá liều

Liều gây chết trung bình ước tính của donepezil hydrochloride 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 atropine có thể được sử dụng như một thuốc giải độc trong trường hợp quá liều ARICEPT. Nên dùng atropine sulphate tiêm tĩnh mạch với liều được chuẩn độ cho đến khi đạt hiệu quả mong muốn: liều khởi đầu từ 1 đến 2 mg 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 glycopyrrolate. Chưa rõ có phải donepezil hydrochloride 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).

5 CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Các đặc tính dược lực học

Nhóm được điều trị: Thuốc điều trị sa sút trí tuệ

Mã ATC: N06DA02

Donepezil hydrochloride 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 hydrochloride ức chế enzyme này mạnh hơn 1.000 lần so với butyrylcholinesterase, một enzyme 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 ARICEPT liều duy nhất mỗi ngày 5 mg hoặc 10 mg 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 hydrochloride 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 hydrochloride trong việc làm thay đổi quá trình bệnh lý thần kinh tiềm ẩn chưa được nghiên cứu. Vì vậy ARICEPT 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 ARICEPT 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 ARICEPT 5 mg	18%*	18%*
Nhóm ARICEPT 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

ARICEPT 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.

Bệnh Alzheimer nặng

Hiệu quả của điều trị ARICEPT ở bệnh Alzheimer nặng đã được khảo sát ở 3 thử nghiệm có kiểm chứng bằng giả dược trong thời gian 6 tháng.

Trong mỗi thử nghiệm lâm sàng này, người ta tiến hành 1 phân tích để

kết luận điều trị donepezil đưa đến cả 3 tiêu chuẩn hiệu quả: Suy giảm test chức năng nặng (SIB – đánh giá khả năng nhận thức trong cả 3 thử nghiệm), Cảm tưởng dựa trên phỏng vấn của thầy thuốc về sự thay đổi với các dữ liệu của người chăm sóc (CIBIC+ – đánh giá toàn thể chức năng trong 2 thử nghiệm) và Ấn tượng lâm sàng chung về thay đổi (CGI-I đánh giá toàn thể chức năng trong 1 thử nghiệm) và Nghiên cứu phối hợp bệnh Alzheimer có thay đổi – tóm tắt hoạt động sống hàng ngày ở bệnh Alzheimer nặng (ADCS-ADL-sev – đánh giá chức năng trong cả 3 thử nghiệm)

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

Đáp ứng = Cải thiện thang điểm SIB ít nhất 4 điểm

Không xấu đi bằng đánh giá CIBIC+ hay CGI-I

Không xấu đi thang điểm ADCS-ADL-sev

	% Đáp ứng	
	Dân số tham gia nghiên cứu	Số trường hợp được quan sát n=518
Nhóm giả dược	10%	10%
Nhóm ARICEPT 10 mg	29%**	30%**

** p < 0,01

Sa sút trí tuệ do mạch máu

Hiệu quả của ARICEPT trong điều trị sa sút trí tuệ do mạch máu đã được nghiên cứu trong 3 thử nghiệm có kiểm chứng bằng giả dược kéo dài 6 tháng, trong đó tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ do mạch theo nhóm NINDS-AIREN (Viện Quốc Gia về Rối Loạn Thần Kinh và Đột Quy - Hiệp Hội Quốc Tế phục vụ nghiên cứu và giảng dạy về Khoa Học Thần Kinh) được dùng để xác định nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Một phân tích toàn thể dùng kết hợp cả 3 tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả đã được tiến hành để kết luận về trị liệu donepezil.

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 và

Cải thiện hoặc không xấu đi bằng đánh giá CIBIC và

Cải thiện hoặc không xấu đi thang điểm đánh giá sự sa

sút trí tuệ trên lâm sàng về chức năng

	% Đáp ứng	
	Dân số tham gia nghiên cứu	Số trường hợp được quan sát n=955
Nhóm giả dược	16%	16%
Nhóm ARICEPT 5 mg	21%*	22%#
Nhóm ARICEPT 10 mg	25%**	27%**

p = 0,052

* p < 0,05

** p < 0,01

ARICEPT chứng tỏ tăng tỷ lệ đáng kể có ý nghĩa thống kê với số phần trăm các bệnh nhân được đánh giá là đáp ứng điều trị.

5.2 Các đặc tính dược động học - Các đặc điểm chung

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 hydrochloride 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 hydrochloride.

Phân bố: Khoảng 95% donepezil hydrochloride 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 hydrochloride ở các mô khác nhau chưa được nghiên cứu rõ ràng. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu trên quy mô lớn tiến hành trên những người nam tình nguyện khỏe mạnh, 240 giờ sau khi dùng liều duy nhất 5 mg donepezil hydrochloride được đánh dấu ¹⁴C, khoảng 28% chất đồng vị đánh dấu vẫn chưa thu hồi được. Điều này cho thấy rằng donepezil hydrochloride và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể tồn tại trong cơ thể hơn 10 ngày.

Chuyển hóa/Thải trừ: Donepezil hydrochloride được đào thải trong nước tiểu ở cả hai dạng không thay đổi và dạng chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome 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 5 mg donepezil hydrochloride được đánh dấu bằng ¹⁴C, mức phóng xạ trong huyết tương, được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm liều dùng, hiện diện chủ yếu ở dạng donepezil hydrochloride không thay đổi (30%), 6-O-desmethyl donepezil (11% - chất chuyển hóa duy nhất thể hiện hoạt tính tương tự với donepezil hydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyl donepezil (7%) và dạng liên hợp glucuronide 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 hydrochloride 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 hydrochloride 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 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% (Xem phần 4.2).

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Thử nghiệm trên qui mô rộng ở động vật thí nghiệm cho thấy hợp chất này gây ra ít tác dụng phụ hơn so với những tác dụng dược lý đã biết do tác dụng của nó là một chất kích thích cholinergic (xem phần 4.9 ở trên). Donepezil hydrochloride không gây đột biến trong các thí nghiệm về đột biến ở vi khuẩn và tế bào động vật có vú. Một số tác dụng gây gây nhiễm sắc thể đã được quan sát *in vitro* ở nồng độ độc cao đối với tế bào và gấp hơn 3.000 lần nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Không quan sát thấy tác dụng gây gây nhiễm sắc thể hoặc độc gen nào khác trong mô hình nhân nhò ở chuột nhắt *in vivo*.

Không có bằng chứng nào về khả năng gây ung thư khi điều trị lâu dài trong các nghiên cứu ung thư học ở cả chuột cống hoặc chuột nhắt.

Donepezil hydrochloride không có ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản của chuột cống và không gây quái thai ở chuột cống hay thỏ, nhưng có ảnh hưởng nhẹ trên số tử sản và số chuột con sống sót sau sinh khi cho chuột mang thai dùng liều gấp 50 lần liều dùng cho người (xem phần 4.6 ở trên).

6. CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC

6.1 Danh mục tá dược

Mannitol

Silica khan dạng keo

k-carrageenan

Polyvinyl alcohol

Ngoài ra, mỗi viên nén 10mg chứa oxid sắt (màu vàng)

6.2 Tương kỵ

Chưa được ghi nhận.

6.3 Hạn dùng

3 năm kể từ ngày sản xuất.

6.4 Lưu ý đặc biệt khi bảo quản

Không bảo quản trên 30°C.

Thuốc này chỉ dùng trước ngày hết hạn ghi trên nhãn hoặc bao bì.

6.5 Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Ví đơn liệu (PVC/PE/PVdC/Nhôm)

Quy cách đóng gói: 7, 28, 30, 56, 60, 98, hoặc 120 viên.

Không phải tất cả các dạng đóng gói đều được tiếp thị.

6.6 Chỉ dẫn sử dụng/thao tác

Viên nén có thể đổi màu khi tiếp xúc với ánh sáng, vì vậy cần giữ trong vỉ nhôm trước khi sử dụng

Giữ thuốc xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Sản xuất bởi: Bushu Pharmaceuticals Ltd. Misato Factory

950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun,

Saitama-ken, Japan

Theo ủy quyền của: Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan

Đóng gói bởi: Interthai Pharmaceutical Manufacturing Ltd.

1899 Phaholyothin Road, Ladyao, Chatuchak,

Bangkok 10900, Thailand



Đã soạn lại theo tóm tắt đặc tính sản phẩm tháng 1/2007

ARTE.VN/11.14V