

THUỐC KÊ ĐƠN

R_x ALZANCER 10 MG

(Viên nén phân tán donepezil hydroclorid 10 mg)

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

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



1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén có chứa:

Thành phần hoạt chất: Donepezil hydroclorid 10 mg.

Thành phần tá dược: Pharmaburst Cl, Prosolv SMCC HD 90, Kollidon CL, natri metabisulphid, colloidal silicon dioxid (Aerosil 200), aspartam, Kollidon CL-F, natri stearyl fumarat, magnesi stearat.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng.

3. MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén hình tròn, màu trắng, một mặt khắc chữ “ALZ”, mặt còn lại khắc số “10”.

4. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định để điều trị triệu chứng sa sút trí tuệ từ nhẹ đến vừa của bệnh Alzheimer.

5. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

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 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 1 tháng đánh giá đáp ứng lâm sàng ở bệnh nhân điều trị ở liều 5 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 10 mg/ngày (liều 1 lần/ngày). Liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo là 10 mg. Các liều lớn hơn 10 mg/ngày chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng.

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

Suy thận

Do thành thái của donepezil hydroclorid không bị ảnh hưởng bởi suy thận, không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Việc điều chỉnh liều nên được thực hiện tùy theo khả năng dung nạp của từng bệnh nhân do có khả năng tăng nồng độ thuốc trong trường hợp suy gan nhẹ và vừa.

Trẻ em

Không sử dụng donepezil hydroclorid cho trẻ em do tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em chưa được chứng minh.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Donepezil hydroclorid nên uống một liều duy nhất vào buổi tối, ngay trước khi đi ngủ.

Đặt viên nén trên lưỡi, chờ viên nén tan ra, sau đó nuốt cùng hoặc không cùng với nước tùy theo ý muốn của bệnh nhân.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với donepezil hydroclorid, dẫn xuất của piperidin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Việc điều trị nên được bắt đầu và thực hiện bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong việc chẩn đoán chứng sa sút trí tuệ của bệnh Alzheimer và điều trị bệnh Alzheimer. Việc chẩn đoán nên tuân 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 ngưng điều trị khi không còn thấy hiệu quả điều trị. Sự đáp ứng của từng cá nhân đối với donepezil không thể đoán trước được. Sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị những loại sa sút trí tuệ khác hay những rối loạn về trí nhớ khác (như suy 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 tim mạch: Do tác dụng dược lý của thuốc, các chất ức chế men cholinesterase có thể có các tác dụng cường thần kinh đối giao cảm trên nhịp tim (ví dụ như nhịp tim chậm). Khả năng

của 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 kiểm tra những bệnh nhân này, nên cân nhắc khả năng 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 với donepezil hydroclorid cho thấy không có sự gia tăng, so với giả dược, về tỷ lệ loét hoặc xuất huyết dạ dày - ruột.

Sinh dục - tiết niệu: Mặc dù chưa được ghi nhận trong những thử nghiệm lâm sàng với 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 an thần kinh (NMS): Hội chứng ác tính an thần kinh (NMS), một tình trạng đe dọa tính mạng đặc trưng bởi tăng thân nhiệt, cứng cơ, thần kinh tự trị không ổn định, thay đổi nhận thức và nồng độ creatin phosphokinase huyết thanh tăng, đã được báo cáo rất hiếm gặp do donepezil, đặc biệt ở bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc chống loạn thần. Các dấu hiệu bổ sung khác có thể bao gồm myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng tiến triển của NMS hoặc bị sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có thêm các biểu hiện lâm sàng của NMS, nên ngừng dùng thuốc.

Bệnh lý hô hấp: Nên cẩn thận khi kê đơn các chất ức chế cholinesterase cho những bệnh nhân có tiền sử hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn do tác dụng giống cholin của thuốc.

Nên tránh sử dụng đồng thời donepezil 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 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 trong 6 tháng đã được tiến hành 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 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 sẵn 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 nhóm dùng donepezil hydroclorid về số lượng.

Natri metabisulphit: Thuốc chứa natri metabisulphit, hiếm khi gây ra phản ứng quá mẫn và co thắt phế quản nghiêm trọng.

Aspartam: Thuốc chứa aspartam, là một nguồn phenylalanin. Do đó, có thể có hại cho những bệnh nhân bị phenylketon niệu.

Natri stearyl fumarat: Mỗi viên nén chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri. Do đó, không có tác dụng phụ nào do natri được dự đoán.

8. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có đủ dữ liệu từ việc sử dụng donepezil hydroclorid ở phụ nữ có thai.

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

Donepezil hydroclorid không nên được sử dụng trong khi mang thai trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú

Ở người, không biết liệu donepezil hydroclorid có được bài tiết vào sữa mẹ hay không và chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở phụ nữ cho con bú. Do đó, phụ nữ đang dùng donepezil hydroclorid không nên cho con bú.

9. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Donepezil hydroclorid có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Sa sút trí tuệ có thể làm suy giảm khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc. Hơn nữa, donepezil hydroclorid có thể gây mệt mỏi, chóng mặt và chuột rút, chủ yếu là khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Bác sĩ điều trị nên thường xuyên đánh giá khả năng bệnh nhân có thể tiếp tục lái xe hoặc vận hành máy móc phức tạp.

10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Nên tránh sử dụng đồng thời donepezil hydroclorid và các chất ức chế cholinesterase khác.

Donepezil hydroclorid và/hoặc bất kỳ chất chuyển hóa nào của nó không ức chế sự chuyển hóa của theophyllin, warfarin, cimetidin hoặc digoxin ở người. Sự chuyển hóa của donepezil hydroclorid không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng đồng thời digoxin hoặc cimetidin.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng các isoenzym cytochrom P450 3A4 và 2D6 (ở mức độ nhỏ) có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa donepezil. Các nghiên cứu tương tác thuốc thực hiện *in vitro* cho thấy ketoconazol và quinidin, lần lượt là các chất ức chế CYP3A4 và 2D6, ức chế chuyển hóa donepezil. Do đó, những chất này và những chất ức chế CYP3A4 như itraconazol và erythromycin, và các chất ức chế CYP2D6 như fluoxetine, có thể ức chế chuyển hóa của donepezil. Trong một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh, ketoconazol làm tăng nồng độ donepezil trung bình khoảng 30%.

Các chất cảm ứng enzym như rifampicin, phenytoin, carbamazepin và rượu có thể làm giảm tác dụng của donepezil. Vì không rõ cường độ của hiệu ứng ức chế hay cảm ứng nên cần cẩn thận khi dùng kết hợp các thuốc trên. Donepezil hydroclorid có khả năng ảnh hưởng đến các loại thuốc có hoạt tính kháng cholinergic. Ngoài ra donepezil còn có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc như succinylcholin, các chất ức chế thần kinh cơ khác hoặc chất chủ vận cholinergic hoặc các tác nhân chẹn beta có tác dụng lên dẫn truyền tim.

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Các phản ứng có hại thường gặp nhất là tiêu chảy, chuột rút, mệt mỏi, buồn nôn, nôn và mất ngủ.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và không rõ tần suất (không thể ước lượng được từ số liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh		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 * Chóng mặt Mất ngủ	Co giật *	Các triệu chứng ngoại tháp	Hội chứng ác tính an thần kinh
Rối loạn tim			Nhịp tim chậm	Blốc xoang - nhĩ Blốc nhĩ - thất	
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Buồn nôn	Nôn mửa Rối loạn vùng bụng	Xuất huyết tiêu hóa Loét dạ dày và tá tràng Tăng tiết nước bọt		
Rối loạn gan - mật				Rối loạn chức năng gan bao gồm viêm gan***	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban Ngứa			
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Chuột rút			Tiêu cơ vân****
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu không tự chủ			
Rối loạn chung và tại đường dùng thuốc	Đau đầu	Suy nhược Đau			
Xét nghiệm			Tăng nhẹ nồng độ trong huyết thanh của creatin kinase		
Chấn thương, ngộ độc		Tai nạn			

* Khi nghiên cứu bệnh nhân bị ngất hoặc co giật, nên xem xét khả năng blocc tim hoặc ngưng xoang kéo dài.

** Ảo giác, giấc mơ bất thường, ác mộng, hành vi kích động và hung hãn đã được giải quyết khi giảm liều hoặc ngừng điều trị.

*** Trong trường hợp rối loạn chức năng gan không rõ nguyên nhân, nên xem xét việc ngừng sử dụng donepezil hydroclorid.

**** Tiêu cơ vân đã được báo cáo xảy ra độc lập với hội chứng ác tính an thần kinh và tạm thời liên quan đến khởi đầu hoặc tăng liều donepezil.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

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 được khuyến cáo cho người 10 mg/ngày. 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, dáng 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 dẫn đến kích thích hệ cholinergic đặc trưng bởi buồn nôn nghiêm 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 dẫn đến tử vong nếu các cơ hô hấp bị ảnh hưởng.

Cách xử trí

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 2 mg tiêm tĩnh mạch với liều kế tiếp 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 lọc máu hay không (thẩm tách máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị sa sút trí tuệ; thuốc kháng cholinesterase

Mã ATC: N06DA02.

Cơ chế tác dụng

Donepezil hydroclorid là một chất ức chế đặc hiệu và có hồi phục acetylcholinesterase, một cholinesterase chiếm ưu thế trong não. Trong thử nghiệm *in vitro*, donepezil hydroclorid 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 sàng, việc dùng donepezil hydroclorid liều duy nhất hàng ngày 5 mg hoặc 10 mg tạo ra sự ức chế hoạt tính acetylcholinesterase ở trạng thái ổn định (đo ở màng hồng cầu) là 63,6% và 77,3% tương ứng sau khi dùng thuốc. 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 bác sỹ 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 điểm ADAS-cog ít nhất 4 điểm

Điểm CIBIC+ không xấu đi

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

	% đáp ứng	
	Dân số tham gia nghiên cứu n = 365	Số trường hợp được quan sát n = 352
Nhóm giả dược	10%	10%
Nhóm viên nén donepezil 5 mg	18% *	18% *
Nhóm viên nén donepezil 10 mg	21% *	22% **

* p <0,05

** p <0,01

Viên nén donepezil đã tạo ra sự gia tăng có ý nghĩa thống kê phụ thuộc vào liều dùng với số phần trăm các bệnh nhân được đánh giá là đáp ứng điều trị.

14. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 3-4 giờ sau khi uống. Nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong (UAC) 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 dần đưa đến 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

được lực học liên quan cho thấy có ít biến đổi trong suốt cả 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, chất chuyển hóa có hoạt tính, 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 những người nam tình nguyện khỏe mạnh, 240 giờ sau khi dùng liều duy nhất 5mg donepezil hydroclorid được đánh dấu ¹⁴C, khoảng 28% chất đồng vị đánh dấu vẫn chưa thu hồi được. Điều này cho thấy donepezil hydroclorid và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể tồn tại trong cơ thể trên 10 ngày.

Chuyển hoá/ Thải trừ

Donepezil hydroclorid được đào thải trong nước tiểu ở cả hai dạng không thay đổi và dạng chuyển hóa nhờ 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 5 mg donepezil hydroclorid 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 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-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 bài tiết 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 vào khoảng 70 giờ.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính, chủng tộc và tiền sử hút thuốc lá không có ảnh hưởng có ý nghĩa 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 do 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 nhẹ đến vừa có tăng nồng độ donepezil ở trạng thái ổn định, diện tích AUC và nồng độ C_{max} trung bình tăng tương ứng là 48% và 39%.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 7 viên.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì gốc của thuốc.

17. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS.

19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: **NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.**

Địa chỉ: Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad. No: 299 81100 Duzce/ Turkey (Thổ Nhĩ Kỳ).

