

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

R_x

Viên nén bao phim

MEDANRIX® 5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén bao phim có chứa:

- *Thành phần được chất:* Donepezil hydroclorid..... 5mg

(dùng dưới dạng Donepezil hydroclorid monohydrat)

- *Thành phần tá dược:* Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose 102, natri starch glycolat, colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat, hydroxypropyl methyl cellulose 6cps, talc, polyethylene glycol 6000, titan dioxyd vừa đủ 1 viên nén bao phim.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn.

Chỉ định: Điều trị triệu chứng bệnh Alzheimer mức độ nhẹ, trung bình nặng.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng

MEDANRIX® 5 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 10 mg. 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.

Chống chỉ định:

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

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Dùng donepezil hydroclorid đối với bệnh nhân bị những loại sa sút trí tuệ nặng 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.

0107
ING T
IẢN C
IPHA
HƯA

- + 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.

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.

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.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

*** Tương tác của 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 fluoxetine,

106 - C
Y
được
RCO
thiên v

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.

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: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), 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		Ảo giác* Kích động* Hành vi hung hăng** Giấc mơ bất thường và ác mộng**			
Rối loạn hệ		Ngất*	Động kinh*	Các triệu	Hội chứng ác

thần kinh		Choáng váng Mất ngủ		chứng ngoại thấp	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 Tăng tiết nước bọt		
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		Co cứng cơ			Tiêu cơ vân ****
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		Tai nạn			



và ngộ độc					
------------	--	--	--	--	--

* 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.

****Tiêu cơ vân đã được báo cáo xảy ra độc lập với chúng thuốc tâm thần ác tính và đóng thù thái dương kết hợp với bắt đầu dùng donepezil hoặc tăng liều

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

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, dáng đi lão 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).

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 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 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.

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%.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vi, 3 vi, 10 vi x 10 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất, ngày sản xuất và hạn sử dụng xem trên bao bì chính của sản phẩm.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Nhà sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO

Địa chỉ: 8 Nguyễn Trường Tộ, phường Phước Vĩnh, thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên Huế

Điện thoại: 19001010 – 0234.3837731

Huế, ngày 04 tháng 6 năm 2022

Người đại diện hợp pháp của doanh nghiệp



TỔNG GIÁM ĐỐC

Hoàng Ngọc Hoài Phong