



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

KEXEPEZIL

(Donepezil hydroclorid 5mg/5ml)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi gói 5 ml dung dịch uống chứa:

Thành phần dược chất:

Donepezil hydroclorid 5 mg

Thành phần tá dược: Sorbitol 70%, Propylen glycol, Aspartam, Methyl paraben, Propyl paraben, Natri metabisulfit, NaCMC, Hương dâu, Nước tinh khiết.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch uống

Mô tả:

Dung dịch trong suốt, vị ngọt nhẹ, mùi dâu.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến trung bình nặng.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn/Người cao tuổi

Liều khởi đầu là 5 ml (5 mg, 1 gói)/ngày, uống một lần mỗi ngày.

Liều 5 mg/ngày nên được duy trì trong ít nhất một tháng để cho phép đánh giá các đáp ứng lâm sàng sớm nhất đối với điều trị và để đạt được nồng độ donepezil hydroclorid ở trạng thái ổn định. Sau khi đánh giá lâm sàng trong một tháng với liều điều trị 5 mg/ngày, có thể tăng liều lên 10 ml (10 mg, 2 gói)/ngày (uống mỗi ngày một lần). Liều tối đa hàng ngày là 10 mg. Liều lớn hơn 10 mg/ngày chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng.

Việc điều trị nên được giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị chứng sa sút trí tuệ Alzheimer. Chẩn đoán nên được thực hiện theo các hướng dẫn đã được chấp nhận (ví dụ như DSM IV, ICD 10). Bệnh nhân điều trị bằng donepezil cần có người chăm sóc, người theo dõi lượng thuốc cho bệnh nhân. Điều trị duy trì có thể được tiếp tục khi bệnh nhân vẫn đáp ứng điều trị. Vì vậy, lợi ích lâm sàng của donepezil nên được đánh giá lại thường xuyên. Việc ngừng sử dụng nên được xem xét khi không còn bằng chứng về tác dụng điều trị.

Khi ngừng điều trị, tác dụng có lợi của thuốc sẽ giảm dần.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận: Không cần hiệu chỉnh liều vì độ thanh thải của donepezil hydroclorid không bị ảnh hưởng bởi suy giảm chức năng thận.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan



Bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình: phơi nhiễm toàn thân có thể tăng (xem mục 13. Đặc tính dược động học), nên giảm liều theo khả năng dung nạp của từng cá thể, cân nhắc đánh giá chức năng gan trên những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan nặng: Không có dữ liệu.

Cách dùng: uống vào buổi tối, trước khi ngủ và uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với donepezil hydrochlorid, các dẫn xuất piperidin, metabisulphit hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc (xem mục 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc).
- Bệnh nhân không dung nạp fructose di truyền.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Việc sử dụng Donepezil ở những bệnh nhân bị sa sút trí tuệ nặng Alzheimer, các dạng sa sút trí tuệ khác hoặc các dạng suy giảm trí nhớ khác (ví dụ: suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác) chưa được nghiên cứu.

Sản phẩm có chứa sorbitol, vì vậy bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose không nên dùng thuốc này.

Natri metabisulphit hiếm khi gây phản ứng quá mẫn và co thắt phế quản.

Gây mê: Donepezil là một chất ức chế cholinesterase, có khả năng làm giãn cơ loại succinylcholine quá mức trong khi gây mê.

Hệ tim mạch: Do tác dụng dược lý của chúng, các chất ức chế men cholinesterase có thể có các tác động cường đối giao cảm trên nhịp tim (như làm chậm nhịp tim). Khả năng chịu tác động này có thể đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân có “hội chứng nhịp xoang bệnh lý” hoặc những bệnh lý dẫn truyền trên thất của tim, như block xoang nhĩ hay block nhĩ-thất. Đã có báo cáo về ngất và co giật. Cần xem xét nguy cơ tắc nghẽn tim hoặc ngừng xoang kéo dài trên các bệnh nhân này.

Hệ tiêu hóa: Những bệnh nhân có nguy cơ cao loét đường tiêu hóa, chẳng hạn như những bệnh nhân có tiền sử loét hoặc những bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc kháng viêm không steroid (non steroidal antiinflammatory drug; NSAID) cần được theo dõi các triệu chứng đường tiêu hóa. Tuy nhiên, những nghiên cứu lâm sàng về donepezil cho thấy không có sự gia tăng tỷ lệ loét tiêu hóa hoặc xuất huyết đường tiêu hóa so với giả dược.

Hệ sinh dục: Thuốc cholinomimetic có thể gây bí tiểu, dù không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của donepezil.

Hệ thần kinh: Co giật, cholinomimetic được cho là có một số khả năng gây ra 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 thần kinh ác tính (Neuroleptic Malignant Syndrome: NMS): Là một hội chứng có thể gây tử vong, đặc trưng bởi các triệu chứng như tăng thân nhiệt, cứng cơ, thay đổi nhận thức, tăng creatin phosphokinase huyết tương, được báo cáo có thể xảy ra khi dùng donepezil (hiếm khi), chủ yếu ở bệnh nhân dùng phối hợp với thuốc chống loạn thần. Các dấu hiệu khác bao gồm tiêu cơ vân, suy thận cấp. Nếu ở bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu, triệu chứng của NMS hoặc sốt cao không rõ nguyên nhân thì nên ngừng thuốc.

Hệ hô hấp: Do các tác dụng giống cholin của thuốc, nên cẩn thận khi kê toa các chất ức chế cholinesterase cho những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc bệnh phổi tắc nghẽn. Không nên dùng phối hợp với các thuốc ức chế acetylcholinesterase khác, thuốc chủ vận hay đối kháng hệ cholinergic.



Suy gan nặng: Không có dữ liệu cho bệnh nhân suy gan nặng.

Tỷ lệ từ vong trong các thử nghiệm lâm sàng sa sút trí tuệ não mạch

Ba thử nghiệm lâm sàng kéo dài 6 tháng đã được tiến hành để nghiên cứu các cá thể có thể mắc chứng sa sút trí tuệ não mạch (VaD) đáp ứng các tiêu chí của NINDS-AIREN. Tiêu chí NINDS-AIREN được thiết kế để xác định các bệnh nhân mắc chứng mất trí do nguyên nhân mạch máu và loại trừ những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer. Trong nghiên cứu đầu tiên, tỷ lệ từ vong là 2/198 (1,0%) đối với nhóm sử dụng donepezil hydrochlorid 5 mg; 5/206 (2,4%) đối với nhóm sử dụng donepezil hydrochlorid 10 mg và 7/199 (3,5%) đối với nhóm sử dụng giả dược. Trong nghiên cứu thứ hai, tỷ lệ từ vong là 4/208 (1,9%) đối với nhóm sử dụng donepezil hydrochlorid 5 mg; 3/215 (1,4%) đối với nhóm sử dụng donepezil hydrochlorid 10 mg và 1/193 (0,5%) đối với nhóm sử dụng giả dược. Trong nghiên cứu thứ ba, tỷ lệ từ vong là 11/648 (1,7%) đối với nhóm sử dụng donepezil hydrochlorid 5 mg và 0/326 (0%) đối với nhóm sử dụng giả dược. Ba nghiên cứu cho thấy tỷ lệ từ vong kết hợp ở nhóm sử dụng donepezil hydrochlorid (1,7%) cao hơn về mặt số lượng so với nhóm giả dược (1,1%), tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Phần lớn các trường hợp từ vong ở bệnh nhân dùng donepezil hydrochlorid hoặc giả dược là do các nguyên nhân khác liên quan đến mạch máu, điều có thể xảy ra ở nhóm người cao tuổi mắc bệnh mạch máu. Một phân tích về tất cả các biến cố mạch máu nghiêm trọng không gây từ vong và từ vong cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ xảy ra ở nhóm donepezil hydrochlorid so với giả dược.

Trong các nghiên cứu tổng hợp về bệnh Alzheimer (n=4146), và các nghiên cứu về bệnh Alzheimer gộp chung với các nghiên cứu về chứng sa sút trí tuệ khác bao gồm các nghiên cứu về chứng sa sút trí tuệ do mạch máu (tổng n=6888), tỷ lệ từ vong ở nhóm giả dược cao hơn nhiều so với tỷ lệ từ vong ở nhóm donepezil hydrochlorid.

Cảnh báo tá dược:

Sorbitol:

Thuốc này có chứa 2000 mg (2 g) sorbitol trong mỗi gói 5 ml dung dịch uống.

Sorbitol là nguồn dinh dưỡng giàu fructose. Nếu bệnh nhân (hoặc bệnh nhi) được chẩn đoán có rối loạn dung nạp với một số loại đường nhất định, hoặc nếu bệnh nhân bị rối loạn không dung nạp fructose do di truyền, một rối loạn di truyền hiếm gặp, mà bệnh không thể tiêu hóa fructose, hãy hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc này.

Propylene glycol:

Thuốc này có chứa 500 mg propylene glycol trong mỗi gói 5 ml dung dịch uống.

Nếu trẻ dưới 4 tuần tuổi, hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi cho trẻ dùng thuốc, nhất là khi trẻ được cho dùng các thuốc khác có chứa propylene glycol hay alcol.

Aspartam:

Thuốc này có chứa 10 mg aspartame trong mỗi gói 5 ml dung dịch uống.

Methylparaben, propylparaben:

Có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

Metabisulphit:

Trong trường hợp hiếm, có thể gây các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và co thắt phế quản.

Natri:

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi gói 5 ml dung dịch uống, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'

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



Phụ nữ có thai: Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng donepezil ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây quái thai nhưng cho thấy độc tính sau khi sinh. Không dùng cho phụ nữ có thai trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ cho con bú: Donepezil bài tiết qua sữa của chuột cống. Chưa có dữ liệu về donepezil hydrochlorid có bài tiết qua sữa mẹ hay không và không có nghiên cứu nào ở phụ nữ cho con bú. Vì vậy, phụ nữ đang dùng donepezil không nên cho con bú.

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

Donepezil có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chứng sa sút trí tuệ có thể gây suy giảm khả năng lái xe, vận hành máy móc. Hơn nữa, donepezil có thể gây mệt mỏi, chóng mặt và co cứng cơ, chủ yếu khi bắt đầu dùng thuốc hoặc tăng liều. Bác sĩ điều trị nên thường xuyên đánh giá khả năng tiếp tục lái xe hoặc vận hành các máy móc phức tạp của bệnh nhân dùng donepezil.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời đến donepezil

Chất ức chế CYP3A4 và CYP2D6: Các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện trong ống nghiệm cho thấy ketoconazol và quinidin (là các chất ức chế CYP3A4 và 2D6 tương ứng), ức chế chuyển hóa donepezil. Do đó, những chất này và các chất ức chế CYP3A4 khác, như itraconazol và erythromycin, và các chất ức chế CYP2D6, như fluoxetine, có thể ức chế sự 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%.

Chất cảm ứng enzym: Chất cảm ứng enzym như rifampicin, phenytoin, carbamazepin có thể làm giảm nồng độ donepezil.

Rượu: Rượu có thể làm giảm nồng độ donepezil.

Vì mức độ của tác dụng ức chế hoặc cảm ứng chưa được biết rõ, nên cẩn thận khi sử dụng đồng thời donepezil hydrochlorid với các thuốc như trên.

Ảnh hưởng của rosuvastatin đến các thuốc dùng đồng thời

Thuốc kháng cholinergic: Donepezil hydrochlorid có khả năng làm giảm tác dụng của các loại thuốc có hoạt tính kháng cholinergic.

Succinylcholine, các chất ngăn chặn cơ thần kinh khác, các chất chủ vận cholinergic, các chất chẹn beta có tác dụng trên dẫn truyền tim: có khả năng hiệp đồng tác dụng khi điều trị đồng thời với donepezil hydrochlorid.

Theophyllin, warfarin, cimetidin, digoxin: donepezil hydrochlorid và/hoặc bất kỳ chất chuyển hóa nào của nó không ức chế chuyển hóa theophyllin, warfarin, cimetidin hoặc digoxin ở người. Sự chuyển hóa của donepezil hydrochlorid không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với digoxin hoặc cimetidin.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

Danh sách các tác dụng không mong muốn

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, bảng dưới đây trình bày các tác dụng không mong muốn của donepezil. Các tác dụng không mong muốn liệt kê dưới đây được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan (SOC).



Tần số tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo quy ước sau: Rất thường gặp ($> 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); Chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1 Tác dụng không mong muốn dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm trùng và nhiễm độc		Cảm lạnh thông thường			
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn			
Rối loạn tâm thần		Ảo giác ² Kích động ² Hành vi hung hăng ² Gặp ác mộng ²			
Rối loạn hệ thần kinh		Ngất ¹ Chóng mặt Mất ngủ	Co giật ¹	Các triệu chứng ngoại tháp	Hội chứng thần kinh ác tính (NMS)
Rối loạn tim mạch			Nhịp tim chậm	Block nhĩ Block nhĩ thất	
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Buồn nôn	Nôn mửa Đau thượng vị	Xuất huyết tiêu hóa Loét dạ dày tá tràng Tăng tiết nước bọt		
Rối loạn gan-mật				Rối loạn chức năng gan bao gồm cả viêm gan ³	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban Ngứa			



Rối loạn xương và mô liên kết cơ xương		Co cứng cơ			Tiêu cơ vân ⁴
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu không tự chủ			
Các rối loạn chung và tình trạng cơ địa	Đau đầu	Mệt mỏi Đau nhức			
Rối loạn chuyển hóa			Tăng nhẹ nồng độ creatine kinase huyết thanh		
Tổn thương và ngộ độc		Tai nạn			

¹ Khi điều tra bệnh nhân ngất hoặc co giật, khả năng bị block tim hoặc ngừng xoang kéo dài nên được xem xét (xem mục 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

² Các báo cáo về ảo giác, giấc mơ bất thường, kích động và hành vi hung hăng đã được giải quyết khi giảm liều hoặc ngừng điều trị.

³ Trong các trường hợp rối loạn chức năng gan không rõ nguyên nhân, nên cân nhắc việc ngưng sử dụng donepezil hydrochlorid.

⁴ Tiêu cơ vân đã được báo cáo là xảy ra độc lập với hội chứng thần kinh ác tính và có liên quan chặt chẽ về mặt thời gian với việc bắt đầu dùng donepezil hoặc tăng liều.

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Liều gây chết trung bình ước tính của donepezil hydrochlorid sau khi dùng một liều duy nhất ở chuột nhắt và chuột cống tương ứng là 45 và 32 mg/kg, khoảng 225 và 160 lần so với liều tối đa được khuyến cáo ở người là 10mg mỗi ngày. Các dấu hiệu kích thích cholinergic liên quan đến liều đã được quan sát thấy ở động vật, bao gồm các triệu chứng: giảm vận động, nằm sấp, dáng đi loạng choạng, chảy nước mắt, co giật, suy giảm hô hấp, tiết nước bọt, co đồng tử và nhiệt độ cơ thể giảm thấp.

Dùng quá liều với các chất ức chế cholinesterase có thể dẫn đến rối loạn cholinergic, với biểu hiện: buồn nôn, nôn mửa, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, hô hấp, trầm cảm, suy sụp và co giật. Tăng nhược cơ có thể xảy ra và có thể dẫn đến tử vong nếu liên quan đến các cơ hô hấp.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều



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 hydrochlorid.

Atropin Sulfat tiêm tĩnh mạch: liều khởi đầu từ 1 đến 2 mg tiêm tĩnh mạch, liều kế tiếp được dựa trên đáp ứng lâm sàng. Các đáp ứng không điển hình về huyết áp và nhịp tim đã được báo cáo với các tác dụng giống cholin khác khi dùng phối hợp với chất kháng cholinergic bậc bốn như glycopyrrolat. Chưa có dữ liệu về việc donepezil hydrochlorid và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể được loại bỏ bằng thẩm phân (thẩm tách máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu) hay không.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống sa sút trí tuệ; kháng cholinesterase

Mã ATC: N06DA02

Cơ chế tác dụng

Donepezil hydrochlorid là chất ức chế đặc hiệu và có hồi phục của acetylcholinesterase, là một cholinesterase chủ yếu trong não. Trong thử nghiệm in vitro, donepezil hydrochlorid là chất ức chế enzyme này mạnh hơn 1000 lần so với butyrylcholinesterase, một enzyme hiện diện chủ yếu bên ngoài hệ thần kinh trung ương.

Tác dụng dược lực học

Sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer

Ở những bệnh nhân mắc chứng sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng, sử dụng liều duy nhất 5 mg hoặc 10 mg dung dịch uống donepezil hydrochlorid 1mg/1ml hàng ngày tạo ra sự ức chế hoạt tính men acetylcholinesterase ở trạng thái ổn định (đo ở màng hồng cầu) tương ứng là 63,6% và 77,3%. Sự ức chế acetylcholinesterase (AChE) trong tế bào hồng cầu bởi donepezil hydrochlorid đã được chứng minh là có tương quan với những thay đổi trong ADAS-cog, một thang điểm nhạy để kiểm tra phương diện nhận thức có chọn lọc. Khả năng của donepezil hydrochlorid trong việc thay đổi tiến trình của bệnh lý thần kinh cơ bản chưa được nghiên cứu. Vì vậy, donepezil hydrochlorid không được xem là có bất kỳ tác động nào trên tiến triển của bệnh.

Hiệu quả điều trị bằng donepezil hydrochlorid 1mg/1ml đã được nghiên cứu trong 4 thử nghiệm đối chứng với 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:

- 1) ADAS-Cog (thước đo khả năng nhận thức),
- 2) Ấn tượng thay đổi dựa trên phỏng vấn lâm sàng của bác sĩ về sự thay đổi với các dữ liệu của người chăm sóc (đánh giá toàn thể chức năng – CIBIC),
- 3) Đánh giá các hoạt động sống hàng ngày trong Thang 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 các tiêu chí được liệt kê dưới đây được coi là những người đáp ứng điều trị:

- Cải thiện ADAS-Cog ít nhất 4 điểm
- Không có sự suy giảm của CIBIC +
- Không làm suy giảm các hoạt động sống hàng ngày của Thang đánh giá sa sút trí tuệ trên lâm sàng.



	% đáp ứng	
	Quần thể được điều trị	Quần thể được đánh giá
	n = 365	n = 352
Nhóm giả dược	10%	10%
Nhóm Donepezil Hydrochlorid 5mg	18% *	18% *
Nhóm Donepezil Hydrochlorid 10mg	21% *	22% **

* p < 0,05 ** p < 0,01

Donepezil hydrochlorid đã tạo ra sự gia tăng có ý nghĩa thống kê phụ thuộc vào liều lượng trong tỷ lệ bệnh nhân được đánh giá là đáp ứng điều trị.

Tính an toàn và hiệu quả trên lâm sàng

Donepezil có hiệu quả trong điều trị chứng sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến trung bình ở người lớn/người cao tuổi thuộc bất kỳ chủng tộc, giới tính vào.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: nồng độ đỉnh trong huyết tương của donepezil 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 lượng. Trạng thái gần như ổn định đạt được trong vòng 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Khi đạt trạng thái ổn định, nồng độ donepezil hydrochlorid trong huyết tương và hoạt tính dược lực học liên quan cho thấy ít thay đổi trong suốt thời gian trong ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của donepezil hydrochlorid.

Phân bố: khoảng 95 % donepezil liên kết với protein huyết tương. Sự liên kết với protein huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính 6-O-desmethyldonepezil chưa được biết rõ. Sự phân bố của donepezil hydrochlorid trong các mô cơ thể khác nhau vẫn chưa được nghiên cứu rõ ràng. Tuy nhiên, một nghiên cứu về cân bằng khối lượng được thực hiện ở những người nam tình nguyện viên khỏe mạnh cho thấy rằng, 240 giờ sau khi dùng liều duy nhất 5mg donepezil hydrochlorid được đánh dấu ^{14}C , khoảng 28% chất đồng vị đánh dấu vẫn chưa thu hồi được. Điều này cho thấy rằng donepezil hydrochlorid và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể tồn tại trong cơ thể hơn 10 ngày..

Chuyển hóa: donepezil được 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 một liều duy nhất 5 mg donepezil hydrochlorid được đánh dấu bằng ^{14}C , hoạt độ phóng xạ trong huyết tương, được biểu thị bằng phần trăm của liều đã dùng, hiện diện chủ yếu dưới dạng donepezil hydrochlorid nguyên vẹn (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11% - chất chuyển hóa duy nhất thể hiện hoạt tính tương tự như donepezil hydrochlorid), donepezil-cis-N- oxit (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) và liên hợp glucuronid của 5-O-desmethyldonepezil (3%). Không có bằng chứng cho thấy sự tái tuần hoàn qua gan của donepezil hydrochlorid và/hoặc bất kỳ chất chuyển hóa nào của nó.

Thải trừ: khoảng 57% tổng lượng phóng xạ sử dụng được tìm thấy ở nước tiểu (17% dưới dạng donepezil không thay đổi), và 14,5% được tìm thấy ở phân, cho thấy chuyển hóa sinh học và bài tiết nước tiểu là những con đường thải trừ chính. Thời gian bán thải 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 hydrochlorid 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 này 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 AUC trung bình khoảng 48% và nồng độ cao nhất trong huyết tương (Cmax) trung bình khoảng 39% (xem mục 4. Liều dùng, cách dùng).

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 40 gói x 5ml/gói, hộp 30 gói x 5ml/gói, 20 gói x 5ml/gói.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

16. HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

TCCS

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC ĐỒNG NAI**

Địa chỉ: Số 221B, đường Phạm Văn Thuận, Phường Tân Tiến, Thành phố Biên Hoà,
Tỉnh Đồng Nai.