

Lần đầu: 12/06/2014

Rx- Thuốc dẫn theo đơn

Viên nén Seronax 5 mg

Thành phần Mỗi viên nén bao phim chứa

Donepezil Hydrochlorid 5mg

- Đồng cơ sở Hộp 2 vỉ x 14 viên

- Chỉ định: Lão dạn, Cách dùng, Thận trọng,

Chống chỉ định và các thông tin khác: Thận trọng

hướng dẫn sử dụng thuốc

Bảo quản: Dưới 30°C

- Số lô SX NSX HD xem: "Batch No", "Mfg

Date", "Exp Date" trên bao bì

Đưa vào tay trái em

Dược lý hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Sản xuất bởi: Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

SP-2891 (A) RICCO Indl Area Chopanki (Bhivandi)

Đầu Ajwar, Rajastan, Ấn Độ

- SĐK

- DNNK

Servonex 5 mg
Donepezil Hydrochloride Tablets

barcode

Batch No.: Exp. Date: dd/mm/yy

Servonex 5 mg
Donepezil Hydrochloride Tablets
Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India
Mfg. Lic. No.:
Visa No.:

Servonex 5 mg
Donepezil Hydrochloride Tablets
Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India
Mfg. Lic. No.:
Visa No.

Servonex 5 mg
Donepezil Hydrochloride Tablets
Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India
Mfg. Lic. No.:
Visa No.

Servonex 5 mg
Donepezil Hydrochloride Tablets
Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India
Mfg. Lic. No.:
Visa No.

Don't
Kusum H...
Mfg. Lic. No.:
Visa No.:

Serv
Donepezil
Kusum H
Mfg. Li
Visa

Servo
ezil Hy

Mfg. Date: dd/mm/yy



Rx- Thuốc bán theo đơn
VIÊN NÉN SERVONEX



THÀNH PHẦN

Viên nén Servonex 5 mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Donepezil hydrochlorid 5mg

Viên nén Servonex 10mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Donepezil hydrochlorid 10 mg

Tá dược: Lactose Monohydrat (Pharmatose 200M), Lactose Monohydrat (Cellatose 80), Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 102), Copovidon K 28, Tinh bột biến tính 1500, Magnesi Stearat, Opadry II trắng 31G58920.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén Servonex 5mg: Viên nén bao phim hình tròn, 2 mặt trơn lồi, màu trắng hoặc gần trắng.

Viên nén Servonex 10mg: Viên nén bao phim hình tròn, 2 mặt trơn lồi, màu trắng hoặc gần trắng.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: Thuốc điều trị sa sút trí tuệ, kháng cholinesterase.

Mã ATC: N06DA02.

Donepezil hydrochlorid là chất ức chế acetylcholinesterase đặc trưng và thuận nghịch của cholinesterase, chiếm ưu thế trong não, có hiệu quả gấp 1.000 lần so với butyrylcholinesterase-enzym hiện diện chủ yếu bên ngoài hệ thần kinh trung ương.

Ở những bệnh nhân giảm trí nhớ trong bệnh Alzheimer tham gia vào thử nghiệm lâm sàng, việc dùng Servonex liều duy nhất hàng ngày từ 5mg đến 10 mg tạo ra sự ức chế hoạt tính men acetylcholinesterase ở trạng thái cân bằng (đo ở màng tế bào hồng cầu) lần lượt là 63,6% và 77,3% khi đo ở liều sau cùng. Tác động ức chế acetylcholinesterase của donepezil hydrochlorid (AChE) ở tế bào hồng cầu tương tự như ở vỏ não. Thuốc này không phải là thuốc điều trị tiết căn. Tất cả bệnh nhân sẽ tiếp tục biểu hiện dấu hiệu tiến triển cơ bản của bệnh học thần kinh.

Tính hiệu quả của của Servonex trong việc điều trị sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer đã được nghiên cứu bằng 4 thử nghiệm giả dược, 2 thử nghiệm kéo dài 6 tháng và 2 thử nghiệm kéo dài 1

gpn

năm. Trong cuộc thử nghiệm lâm sàng 6 tháng, một phép phân tích sử dụng 3 tiêu chuẩn có hiệu lực để kết luận cho việc điều trị với donepezil: ADAS-Cog (đo khả năng nhận thức), Clinician Interview Based Impression of Change cùng với Caregiver Input (đo chức năng toàn thể) và The Activities of Daily Living Subscale của Clinical Dementia Rating Scale (đo khả năng hòa nhập xã hội, gia đình, sở thích và sự chăm sóc cá nhân).

Những đối tượng đạt tiêu chuẩn dưới đây được xem là có hiệu quả từ điều trị.

Kết quả= Tăng chỉ số ADAS-Cog ít nhất 4 điểm

Không suy giảm CIBIC +

Không suy giảm Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% có hiệu quả	
	Nhóm chữa trị n=365	Nhóm xem xét n =352
Nhóm giả dược	10%	10%
Nhóm Servonex 5mg	18%*	18%*
Nhóm Servonex 10mg	21%*	22%*

*p<0.05

**p<0.01

Servonex làm tăng có ý nghĩa thống kê phụ thuộc vào liều trên tỷ lệ bệnh nhân được điều trị.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thụ: Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được sau 3 tới 4 giờ uống thuốc. Nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng tỷ lệ với liều. Thời gian bán thải của thuốc là khoảng 70 tiếng, do đó tình trạng ổn định sẽ đạt được khi dùng thuốc hàng ngày. Tình trạng ổn định của thuốc đạt được trong khoảng 3 tuần kể từ khi bắt đầu sử dụng. Khi đã đạt trạng thái ổn định, nồng độ donepezil hydrochlorid trong huyết tương và tác dụng dược lực liên quan ít thay đổi.

Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thụ của donepezil hydrochlorid.

Phân bố: Khoảng 95% donepezil hydrochlorid liên kết với protein huyết tương. Chưa biết được chất chuyển hóa có hoạt tính 6-O-desmethyldonepezil có liên kết protein huyết tương hay không.



Sự phân bố donepezil hydrochlorid vào các mô cơ thể vẫn chưa được nghiên cứu kỹ. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu cân bằng khối lượng trên các đối tượng nam giới, 240 giờ sau khi uống liều 5mg donepezil hydrochlorid đánh dấu bằng ^{14}C , khoảng 28% số lượng thuốc vẫn chưa được bài tiết. Chứng tỏ rằng donepezil hydrochlorid và các chuyển hóa có thể tồn tại trong cơ thể lên đến 10 ngày.

Chuyển hóa/ bài tiết: Donepezil hydrochlorid được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng nguyên và chuyển hóa bằng hệ thống cytochrom P450 thành các chất chuyển hóa, trong đó một số vẫn chưa được xác định. Sau khi dùng một liều đơn 5 mg donepezil hydrochlorid đánh dấu bằng ^{14}C , tính phóng xạ huyết tương, được thể hiện bằng tỉ lệ phần trăm liều dùng, hiện diện chủ yếu ở dạng donepezil hydrochlorid không đổi (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11%-chất chuyển hóa duy nhất có hoạt tính tương đương với donepezil hydrochlorid), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) và glucuronid liên hợp của 5-O-desmethyl-donepezil (3%).

Khoảng 57% tổng lượng phóng xạ đã dùng được thu hồi lại từ nước tiểu (17% là donepezil dạng không đổi) và 14,5% được thu hồi lại từ phân. Điều này cho thấy sự biến hóa sinh học và sự thải trừ ra nước tiểu là đường thải trừ chủ yếu. Không có dấu hiệu nào cho thấy donepezil hydrochlorid và/hoặc bất kỳ chất chuyển hóa nào của nó có chu kỳ gan ruột.

Nồng độ Donepezil huyết tương giảm theo thời gian bán hủy khoảng 70 giờ. Giới tính, chủng tộc và việc hút thuốc là không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng; chỉ ảnh hưởng đến nồng độ donepezil hydrochlorid trong huyết tương. Dược động học của donepezil vẫn chưa được nghiên cứu trên đối tượng lớn tuổi hoặc bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer hoặc bệnh sa sút trí tuệ mạch máu. Tuy nhiên nồng độ thuốc trong huyết tương của các bệnh nhân gần giống với trên người tình nguyện khỏe mạnh trẻ tuổi.

Bệnh nhân với suy gan nhẹ và trung có nồng độ donepezil ổn định cao hơn, AUC trung bình 48% và $C_{\max}$ trung bình 39%.

Thông tin an toàn

Thử nghiệm qui mô rộng trên động vật cho thấy hợp chất này ít gây ra tác dụng không mong muốn so với những tác dụng dược lý đã định cho hoạt tính của chất kích thích tiết acetylcholin. Donepezil không gây đột biến ở tế bào vi khuẩn và động vật có vú. Một số tác dụng gây đột biến nhiễm sắc thể được quan sát trong ống nghiệm, ở nồng độ tiếp cận là độc đối với các tế bào và gấp hơn 3.000 lần nồng độ trong huyết tương ở trạng thái cân bằng. Donepezil hydrochlorid

không gây đột biến nhiễm sắc thể hoặc độc hại nào trên mô hình nhân sinh sản ở chuột. Không có bằng chứng nào về khả năng gây ung thư lâu dài trên chuột.

Donepezil hydrochlorid không có ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản của chuột và không sinh quái thai ở chuột hay thỏ nhưng có ảnh hưởng nhẹ trên số tử sản và số chuột con sống sót sau khi sinh cho chuột mang thai dùng liều gấp 50 lần liều dùng cho người.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer từ nhẹ tới trung bình.

CÁCH DÙNG

Cho người lớn/người lớn tuổi

Điều được bắt đầu ở liều 5 mg/ một ngày (uống 1 lần trong ngày). Nên uống Servonex vào buổi tối trước khi đi ngủ. 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 việc điều trị cũng như giúp đạt được nồng độ donepezil hydrochlorid ở trạng thái ổn định. Sau một tháng đánh giá lâm sàng trong việc điều trị ở liều 5 mg /ngày, có thể tăng liều lên đến 10 mg /ngày (liều 1 lần mỗi ngày). Liều tối đa hàng ngày được đề nghị là 10 mg. Các liều lớn hơn 10 mg /ngày chưa được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng.

Việc chữa trị nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sỹ có chuyên môn trong chuẩn đoán và chữa trị chứng mất trí nhớ Alzheimer. Chuẩn đoán bệnh cần phải dựa trên những hướng dẫn đã được công nhận (như DSM IV, ICD 10). Donepezil chỉ nên được bắt đầu điều trị khi có điều dưỡng viên kiểm soát việc uống thuốc của bệnh nhân. Hiệu quả lâm sàng của Donepezil nên được xem xét thường xuyên. Nếu không có hiệu quả thì nên dừng uống thuốc. Không dự đoán được đáp ứng thuốc của mỗi cá nhân.

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

Bệnh nhân suy gan, suy thận

Một phác đồ liều tương tự có thể được dùng cho bệnh nhân suy thận hoặc suy gan ở mức độ nhẹ hoặc vừa vì những tình trạng này không ảnh hưởng đến độ thanh thải của donepezil hydrochlorid.

Do tăng tiếp xúc trong bệnh nhân suy gan nhẹ từ nhẹ đến trung bình có thể xảy ra, nên tăng dựa vào khả năng chịu thuốc của mỗi bệnh nhân. Không có thông tin cho bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

Không nên dùng Servonex cho trẻ em dưới 18 tuổi.



CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Servonex cho bệnh nhân nhạy cảm với donepezil hydrochlorid, các dẫn xuất của piperidin, hoặc các thành phần khác của thuốc.

THẬN TRỌNG

Sử dụng Servonex cho bệnh nhân bị sa sút trí tuệ nặng do Alzheimer, các loại sa sút trí tuệ và suy giảm trí nhớ khác (như Giảm nhận thức do tuổi già) vẫn chưa được nghiên cứu.

Thuốc gây mê: Donepezil Hydrochlorid là một chất ức chế cholinesterase, có khả năng làm tăng sự giãn cơ loại succinylcholin trong quá trình gây mê.

Hệ tuần hoàn: Do tác dụng dược lý của các chất ức chế Cholinesterase có thể có tác động cường hệ thần kinh phó giao cảm trên nhịp tim (nhịp tim chậm). Tác dụng này có thể đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân có "hội chứng nút xoang" hoặc những tình trạng bệnh lý dẫn truyền trên thất, như block xoang nhĩ và block nhĩ thất.

Đã có những báo cáo về ngất hay đột quỵ. Bệnh nhân nên được theo dõi về khả năng bị ngừng tim hoặc nghẽn xoang kéo dài.

Hệ tiêu hóa: Những bệnh nhân có nguy cơ gia tăng loét cao (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 (NAIDs) cần được theo dõi các triệu chứng. Tuy nhiên, những nghiên cứu lâm sàng về Servonex cho thấy không có sự gia tăng nào liên quan đến loét trong tỷ lệ bệnh loét tiêu hóa hoặc xuất huyết đường tiêu hóa.

Hệ bài tiết: Dù chưa được ghi nhận trong những thử nghiệm lâm sàng về donepezil hydrochlorid, nhưng các thuốc có tác dụng giống cholin có thể gây ra bí tiểu.

Hệ thần kinh: Động kinh: Các thuốc có tác dụng giống cholin có thể gây ra co giật toàn thân. Tuy nhiên, động kinh cũng có thể là một triệu chứng của bệnh Alzheimer.

Các thuốc có tác dụng giống cholin có thể gây ra hoặc làm trầm trọng triệu chứng ngoại tháp.

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. Nên tránh chỉ định dùng đồng thời Servonex với các thuốc ức chế acetylcholinesterase, các chất chủ vận hoặc chất đối kháng với hệ acetylcholin.

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

Lactose và Glucose: Viên nén Servonex có chứa lactose và bột ngô. Những bệnh nhân có những tình trạng di truyền hiếm như không hấp thu galactose, suy giảm lactose hoặc hấp thụ kém glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Donepezil hydrochlorid và/hoặc các chất chuyển hóa của nó không gây ức chế quá trình chuyển hóa của theophyllin, warfarin, cimetidin hoặc digoxin ở người. Digoxin hoặc cimetidin cũng không làm ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của donepezil hydrochlorid. Trong nghiên cứu invitro cho thấy cytochrom P450 isoenzym 3A4 và 1 phần nhỏ 2D6 có liên quan tới quá trình chuyển hóa donepezil. Trong nghiên cứu invitro, ketoconazol và quinidinen là những chất lần lượt ức chế của CYP3A4 và 2D6, do đó ức chế chuyển hóa donepezil. Vì thế những thuốc này và những thuốc ức chế CYP3A4 như itraconazol và erythromycin, và các thuốc ức chế CYP2D6 như fluoxetine, có thể ức chế chuyển hóa của donepezil. Trong một nghiên cứu các đối tượng 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 alcohol có thể làm giảm nồng độ donepezil. Vì mức độ ảnh hưởng của sự ức chế hay cảm ứng enzym lên thuốc chưa được xác định, cần cẩn trọng khi dùng chung với các thuốc khác. Donepezil hydrochlorid có khả năng ảnh hưởng đến những thuốc có tác động kháng cholinergic. Nó cũng có khả năng tác động hiệp lực khi điều trị đồng thời với các thuốc như succinyl cholin, các tác chất ức chế thần kinh – cơ khác, các chất chủ vận cholinergic, hay các chất ức chế beta.

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Vẫn chưa có đầy đủ thông tin về việc dùng donepezil trên phụ nữ mang thai.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây quái thai nhưng có xảy ra độc tính trên số tử sản và số chuột con sống sót sau khi sinh. Nguy cơ tiềm tàng ở người vẫn chưa được xác định.

Không nên dùng Servonex khi đang mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ đang cho con bú

Donepezil tiết được vào sữa chuột mẹ. Vẫn chưa biết donepezil hydrochlorid có tiết được vào sữa mẹ hay không và vẫn chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên phụ nữ đang cho con bú. Không nên cho con bú khi đang dùng donepezil.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Donepezil có ảnh hưởng nhỏ tới trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh sa sút trí tuệ có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc. Hơn nữa, donepezil có thể gây ra mệt mỏi, chóng mặt và chuột rút, nhất là khi mới bắt đầu dùng thuốc hoặc tăng liều. Bác sỹ điều trị nên thường xuyên đánh giá khả năng lái xe và vận hành máy móc trên bệnh nhân sử dụng donepezil.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Những phản ứng có hại thông thường là tiêu chảy, chuột rút, mệt mỏi, buồn nôn, nôn mửa và mất ngủ.

Những tần suất của tác dụng không mong muốn dựa trên phân loại dưới đây: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$), rất hiếm ($< 1/10,000$), chưa biết (không thể đánh giá từ số liệu sẵn có)

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Phổ biến: cảm thông thường

Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng

Phổ biến: kém ăn

Rối loạn tâm lý:

Phổ biến: Ảo giác, kích động, tính tình hung hăng**

Rối loạn hệ thần kinh

Phổ biến: ngất*, chóng mặt

Không phổ biến: Động kinh*

Hiếm: hội chứng ngoại tháp

Rối loạn tim mạch

Không phổ biến: chậm nhịp tim

Hiếm: block xoang nhĩ và block nhĩ thất.

Rối loạn tiêu hóa

Rất phổ biến: Tiêu chảy, buồn nôn

Phổ biến: Nôn mửa, Đau bụng

Không phổ biến: chảy máu dạ dày, loét dạ dày

Rối loạn chức năng gan- mật

Hiếm: rối loạn chức năng gan bao gồm viêm gan***

Rối loạn da và mô dưới da



Phổ biến: Ngứa, phát ban

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Phổ biến: chuột rút

Rối loạn hệ tiết niệu

Phổ biến: Khó kiểm chế bài tiết

Rối loạn tổng thể

Rất phổ biến: Nhức đầu

Phổ biến: đau đớn, kiệt sức

Điều tra

Không phổ biến: tăng nhẹ nồng độ huyết thanh của creatine kinase trong cơ

Chấn thương và độc tính

Phổ biến: tai nạn

*Trong khi nghiên cứu bệnh nhân về ngất và động kinh nên theo dõi đến khả năng bị ngừng tim hoặc nghỉ xoang kéo dài

** Những báo cáo về ảo giác, kích động, tính tình hung hăng đã được chữa bằng cách giảm liều hoặc ngừng điều trị.

*** Trong trường hợp rối loạn chức năng gan không giải thích được, nên cân nhắc dừng dùng Servonex.

QUÁ LIỀU

Liều ước lượng trung bình gây chết của donepezil hydrochlorid sau khi đã thử nghiệm bằng cách uống một liều cho chuột nhắt và chuột cống lần lượt là 45 và 32 mg/kg; hoặc gấp khoảng 225 và 160 lần liều tối đa khuyến cáo dùng cho người là 10mg/ngày.

Các dấu hiệu do sự kích thích cholinergic liên quan tới thuốc đã được quan sát ở động vật bao gồm giảm vận động tự phát, nằm sấp, đi đứng lảo đảo, chảy nước mắt, co giật, suy hô hấp, tiết nước bọt, co đồng tử, rung cơ cục bộ và giảm nhiệt độ cơ thể.

Việc dùng quá liều các chất ức chế cholinesterase có thể sẽ gây ra cơn cholinergic biểu thị bằng buồn nôn, nôn mửa, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, chậm nhịp tim, giảm huyết áp, suy hô hấp, té ngã và co giật. Suy yếu cơ có thể dẫn đến tử vong nếu ảnh hưởng đến các cơ hô hấp.

Nên áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ trong trường hợp quá liều. Các thuốc kháng cholinergic bậc 3 như atropin có thể được dùng để giải độc khi dùng quá liều Servonex. Liều khuyến cáo của atropin sulfat là: một liều ban đầu 1.0 vào 2.0 mg tiêm truyền tĩnh mạch và

những liều sau dựa theo đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Những phản ứng không điển hình trên huyết áp và nhịp tim đã được báo cáo khi dùng đồng thời các thuốc có tác dụng giống cholin với các chất kháng cholinergic bậc 4 như là glycopyrrolat. Chưa biết donepezil hydrochlorid và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể bị bài tiết ra ngoài nhờ thẩm tách hay không (thẩm tách máu, thẩm tách màng bụng, siêu lọc máu).

BẢO QUẢN: dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Khi cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

SẢN XUẤT BỞI:

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

SP 289 (A), RIICO Indl. Area Chopanki (Bhiwadi),

Distt- Alwar, Rajasthan, Ấn Độ.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh