

Rx

ZYDUSDON 5

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa:

Thành phần hoạt chất: Donepezil hydrochlorid 5 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, crospovidone, aspartame, sucralose, flavour firmenich powder peppermint 5015, flavour strawberry 052311AP0551, mannitol, sodium stearyl fumarate, magnesium stearate.

2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén phân tán trong miệng.

Mô tả đặc điểm thuốc

Viên nén không bao màu trắng đến gần trắng, hình tròn, mặt phẳng có vát cạnh, trơn cả hai mặt.

3. CHỈ ĐỊNH

Viên nén phân tán trong miệng donepezil hydrochlorid được chỉ định để điều trị triệu chứng sa sút trí tuệ ở mức độ nhẹ hoặc trung bình trong bệnh Alzheimer.

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Người lớn/người cao tuổi

Bắt đầu điều trị với liều 5 mg/ngày (liều 1 lần/ngày). Nên duy trì liều 5 mg/ngày trong ít nhất một tháng để có thể đánh giá các đáp ứng lâm sàng sớm nhất đối với việc điều trị và để đạt nồng độ donepezil hydrochlorid ở trạng thái ổn định. Sau một tháng đánh giá lâm sàng về điều trị với liều 5 mg/ngày, có thể tăng liều donepezil hydrochlorid lên 10 mg/ngày (liều 1 lần/ngày). Liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 10 mg. Chưa có nghiên cứu sử dụng liều lớn hơn 10 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng.

Nên bắt đầu việc điều trị và giám sát bởi một bác sỹ có kinh nghiệm trong việc chẩn đoán và điều trị sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer. Nên thực hiện chẩn đoán theo các hướng dẫn được chấp nhận (như DSM IV, ICD 10). Chỉ nên bắt đầu điều trị bằng donepezil nếu có sẵn người chăm sóc để thường xuyên theo dõi việc dùng thuốc của bệnh nhân. Có thể tiếp tục điều trị duy trì miễn là vẫn còn lợi ích điều trị cho bệnh nhân. Vì vậy, nên đánh giá lại lợi ích lâm sàng của donepezil một cách thường xuyên. Có thể xem xét ngưng thuốc khi có bằng chứng không còn hiệu quả điều trị. Không thể dự đoán đáp ứng của mỗi bệnh nhân đối với donepezil.

Khi ngưng điều trị, tác dụng có lợi của donepezil hydrochlorid sẽ giảm dần.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng donepezil hydroclorid ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân suy thận và gan

Có thể dùng phác đồ điều trị tương tự cho bệnh nhân suy thận, vì tình trạng này không ảnh hưởng đến độ thanh thải của donepezil hydroclorid.

Do có thể tăng phơi nhiễm với thuốc ở người suy gan nhẹ đến trung bình, nên áp dụng mức liều theo khả năng dung nạp của từng cá nhân. Không có dữ liệu cho bệnh nhân suy gan nặng.

Cách dùng

Dùng đường uống, vào buổi tối, trước khi đi ngủ. Cần đặt viên thuốc trên lưỡi và để tan rã trước khi nuốt cùng hoặc không cùng với nước, tùy theo sở thích của bệnh nhân.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với donepezil hydroclorid, các dẫn xuất piperidin, hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chưa nghiên cứu việc sử dụng donepezil hydroclorid ở những bệnh nhân bị sa sút trí tuệ nặng trong bệnh Alzheimer, các dạng sa sút trí tuệ khác hoặc các dạng suy giảm trí nhớ khác (như suy giảm nhận thức do tuổi tác).

Gây mê

Donepezil hydroclorid cũng như chất ức chế cholinesterase, có khả năng làm giãn cơ kiểu succinylcholin quá mức trong khi gây mê.

Tình trạng tim mạch

Do tác dụng dược lý của thuốc, các chất ức chế cholinesterase có thể có tác dụng cường thần kinh đối giao cảm trên nhịp tim (như làm chậm nhịp tim). Khả năng xảy ra tác động này có thể đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân mắc “hội chứng suy nút xoang” hoặc các tình trạng dẫn truyền tim trên tâm thất khác, như block xoang nhĩ hoặc block nhĩ thất.

Đã có báo cáo về ngất và co giật. Khi điều tra những bệnh nhân như vậy, nên xem xét khả năng block tim hoặc ngưng xoang kéo dài.

Tình trạng tiêu hóa

Nên theo dõi các triệu chứng ở bệnh nhân có nhiều nguy cơ phát triển vết loét, như những người có tiền sử bệnh loét hoặc những người đang dùng đồng thời thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng với donepezil hydroclorid cho thấy không làm tăng tỷ lệ mắc bệnh loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết tiêu hóa so với giả dược.

Sinh dục-tiết niệu

Mặc dù không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của donepezil hydroclorid, các thuốc có tác động giống cholin có thể gây tắc nghẽn đường ra bàng quang.

Tình trạng thần kinh

Co giật: Các thuốc có tác động giống cholin được cho là có khả năng gây co giật toàn thân. Tuy

nhiên, co giật cũng có thể là biểu hiện của bệnh Alzheimer.

Các thuốc có tác động giống cholin có khả năng làm trầm trọng hơn hoặc gây ra các triệu chứng ngoại tháp.

Hội chứng ác tính thần kinh (NMS)

NMS, 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 là rất hiếm gặp khi dùng donepezil, đặc biệt ở những bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc chống loạn thần. Các dấu hiệu khác có thể bao gồm myoglobin niệu (tiểu cơ vân) và suy thận cấp. Nên ngưng điều trị nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng biểu hiện của NMS, hoặc có biểu hiện sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có biểu hiện lâm sàng khác của NMS.

Tình trạng phổi

Do có tác dụng giống cholin, cần cẩn thận khi dùng thuốc ức chế enzym cholinesterase ở những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc bệnh phổi tắc nghẽn.

Nên tránh sử dụng donepezil hydroclorid đồng thời với các chất ức chế acetylcholinesterase khác, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hệ cholinergic.

Suy gan nặng

Chưa có dữ liệu cho bệnh nhân suy gan nặng.

7. 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 ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây quái thai nhưng thấy có độc tính trước và sau khi sinh. Chưa biết những nguy cơ tiềm ẩn ở người.

Không nên sử dụng donepezil hydroclorid trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Donepezil được bài tiết vào sữa của chuột. Chưa biết liệu donepezil hydroclorid có được bài tiết vào sữa mẹ hay không và chưa có nghiên cứu nào ở phụ nữ cho con bú. Vì vậy, phụ nữ 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 nhỏ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Chứng sa sút trí tuệ có thể gây suy giảm hiệu suất lái xe hoặc ảnh hưởng đến khả năng sử dụng máy móc. Hơn nữa, donepezil có thể gây mệt mỏi, chóng mặt và chuột rút cơ, chủ yếu khi bắt đầu điều trị 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

Tương tác

Donepezil hydroclorid và/hoặc bất kỳ chất chuyển hóa nào không ức chế sự chuyển hóa của theophyllin, warfarin, cimetidin hoặc digoxin ở người. Sự chuyển hóa của donepezil hydroclorid không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời digoxin hoặc cimetidin. Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng các isoenzym cytochrom P450 3A4 và một phần nhỏ 2D6 có liên quan đến quá trình chuyển hóa của donepezil. Các nghiên cứu tương tác thuốc *in vitro* cho thấy ketoconazol và quinidin, tương ứng là các chất ức chế CYP3A4 và 2D6, 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 fluoxetin 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%.

Các chất cảm ứng enzym, như rifampicin, phenytoin, carbamazepin và rượu có thể làm giảm nồng độ donepezil. Vì chưa biết rõ mức độ của tác dụng ức chế hoặc cảm ứng, nên cần thận khi sử dụng các kết hợp thuốc như vậy. Donepezil hydroclorid có khả năng ảnh hưởng đến các loại thuốc có hoạt tính kháng cholinergic. Cũng có thể có tác dụng hiệp đồng khi điều trị đồng thời với các thuốc như succinylcholin, các thuốc ức chế thần kinh - cơ khác hoặc thuốc chủ vận cholinergic hoặc thuốc chẹn beta có tác dụng trên dẫn truyền tim.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy, chuột rút cơ, mệt mỏi, buồn nôn, nôn và mất ngủ.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều hơn một trường hợp riêng lẻ được liệt kê dưới đây, theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), 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 trên dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí 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 thần kinh		Ngất* Chóng mặt Mất ngủ	Động kinh*	Triệu chứng ngoại tháp	Hội chứng ác tính thần kinh
Rối loạn tim			Nhịp tim chậm	Block xoang nhĩ	

				Block nhĩ thất	
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Buồn nôn	Nôn 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, mô liên kết và xương		Chuột rút cơ			Tiêu cơ vân****
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu không tự chủ			
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí dùng thuốc	Đau đầu	Mệt mỏi Đau			
Xét nghiệm			Tăng nhẹ nồng độ creatin kinase cơ trong huyết thanh		
Tổn thương và ngộ độc		Tai nạn			

* Khi điều tra những bệnh nhân ngất hoặc động kinh, nên xem xét khả năng block tim hoặc ngưng xoang kéo dài.

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

*** Trong trường hợp rối loạn chức năng gan không rõ nguyên nhân, nên cân nhắc việc ngưng dùng donepezil hydroclorid.

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

11. 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 nhắt và chuột cống tương ứng là 45 và 32 mg/kg, hoặc xấp xỉ 225 và 160 lần so với

liều tối đa được khuyến cáo ở người là 10 mg/ngày. Các dấu hiệu liên quan đến liều của kích thích cholinergic đã được quan sát thấy ở động vật và bao gồm giảm vận động tự phát, nằm sấp, đáng đi lảo đảo, chảy nước mắt, co giật rung, giảm hô hấp, tiết nước bọt, co đồng tử, rung giật cơ và thân nhiệt bề mặt thấp hơn.

Quá liều với các chất ức chế cholinesterase có thể dẫn đến cơn cường cholinergic, đặc trưng bởi buồn nôn, nôn nặng, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy hô hấp, đột quỵ và co giật. Có khả năng làm tăng nhược cơ và có thể dẫn đến tử vong nếu liên quan đến các cơ hô hấp.

Như trong bất kỳ trường hợp quá liều nào, nên sử dụng các biện pháp hỗ trợ toàn thân. Có thể sử dụng thuốc kháng cholinergic bậc ba như atropin làm thuốc giải độc khi dùng quá liều donepezil hydroclorid. Khuyến cáo sử dụng atropin sulphat đường tĩnh mạch với liều được đánh giá để đạt hiệu quả: liều khởi đầu từ 1,0 đến 2,0 mg đường tĩnh mạch với các liều tiếp theo dựa trên đáp ứng lâm sàng. Các đáp ứng không điển hình về huyết áp và nhịp tim đã được báo cáo với các thuốc có tác dụng giống cholin khác khi dùng đồng thời với thuốc kháng cholinergic bậc bốn như glycopyrrolat. Chưa biết liệu donepezil hydroclorid và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc có thể được loại bỏ bằng thẩm phân (thẩm phân máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu) hay không.

12. 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 chất ức chế đặc hiệu và có hồi phục của acetylcholinesterase, một cholinesterase chủ yếu trong não. Donepezil hydroclorid *in vitro* là một 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.

Sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer

Ở những bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ trong bệnh Alzheimer tham gia các thử nghiệm lâm sàng, sử dụng liều duy nhất hàng ngày 5 mg hoặc 10 mg donepezil hydroclorid tạo ra sự ức chế hoạt động của acetylcholinesterase ở trạng thái ổn định (do ở màng hồng cầu) tương ứng là 63,6% và 77,3% khi đo theo các liều như trên. Sự ức chế acetylcholinesterase (AChE) trong tế bào hồng cầu bởi donepezil hydroclorid đã được chứng minh là có tương quan với những thay đổi trong ADAS-cog, một thang đo nhạy để kiểm tra các khía cạnh nhận thức có chọn lọc. Vẫn chưa nghiên cứu về khả năng của donepezil hydroclorid làm thay đổi quá trình bệnh lý thần kinh tiềm ẩn. Do đó donepezil hydroclorid không thể được xem là có bất kỳ ảnh hưởng nào đến sự tiến triển của bệnh.

Hiệu quả của việc điều trị sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer bằng donepezil hydroclorid đã được nghiên cứu trong 4 thử nghiệm có đối chứng giả dược, 2 thử nghiệm kéo dài 6 tháng và 2 thử nghiệm kéo dài 1 năm.

Trong thử nghiệm lâm sàng 6 tháng, một phân tích được thực hiện khi kết thúc điều trị với donepezil bằng cách sử dụng kết hợp ba tiêu chí hiệu quả: ADAS-Cog (thước đo khả năng nhận thức), phỏng vấn lâm sàng của bác sĩ dựa trên cảm giác về sự thay đổi với dữ liệu của người chăm sóc (thước đo toàn thể chức năng) và thang đánh giá các hoạt động sống hàng ngày trong thang điểm đánh giá sa sút trí tuệ trên lâm sàng (thước đo khả năng hòa nhập cộng đồng, gia đình và sở thích và chăm sóc cá nhân).

Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí được liệt kê dưới đây được xem là người đáp ứng điều trị.

Đáp ứng = Cải thiện thang điểm ADAS-Cog ít nhất 4 điểm

Không làm xấu đi về bảng đánh giá CIBIC +

Không làm xấu đi về thang đánh giá các hoạt động sống hàng ngày trong thang đánh giá sa sút trí tuệ trên lâm sàng

	% Đáp ứng	
	Dân số tham gia nghiên cứu n=365	Dân số có thể đánh giá được n=352
Nhóm giả dược	10%	10%
Nhóm dùng viên nén donepezil hydroclorid 5 mg	18%*	18%*
Nhóm dùng viên nén donepezil hydroclorid 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil hydroclorid tạo ra sự gia tăng có ý nghĩa thống kê phụ thuộc vào liều trong số phần trăm các bệnh nhân được đánh giá là người đáp ứng điều trị.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Nồng độ đỉnh 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 tương ứng với liều lượng. Thời gian bán thải cuối cùng là khoảng 70 giờ, do đó, sử dụng nhiều liều duy nhất mỗi ngày dẫn đến việc dần dần tiến đến trạng thái ổn định. Đạt được trạng thái gần như ổn định trong vòng 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Khi ở 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 kết với protein huyết tương người. Chưa biết về sự gắn kết với protein huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính 6-O-desmethyl donepezil. Sự phân bố của donepezil hydroclorid trong các mô cơ thể khác nhau vẫn chưa được nghiên cứu rõ ràng. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu trên quy mô lớn thực hiện ở những tình nguyện viên nam khỏe mạnh, 240 giờ sau khi sử dụng liều duy nhất 5 mg donepezil hydroclorid có 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 có thể tồn tại trong cơ thể hơn 10 ngày.

Chuyển hóa/thải trừ

Donepezil hydroclorid được bài tiết trong nước tiểu ở dạng không đổi và dạng được chuyển hóa bởi hệ cytochrom P450 thành nhiều chất chuyển hóa, không phải tất cả đều được xác định. Sau khi dùng một liều duy nhất 5 mg donepezil hydroclorid có đánh dấu ^{14}C , mức phóng xạ trong huyết tương, được biểu thị bằng phần trăm liều dùng, chủ yếu hiện diện dưới dạng donepezil hydroclorid không đổi (30%), 6-O-desmethyl donepezil (11% - chất chuyển hóa duy nhất có hoạt tính tương tự như donepezil hydroclorid), donepezil-cis-N-oxyl (9%), 5-O-desmethyl

donepezil (7%) và liên hợp glucuronid của 5-O-desmethyl donepezil (3%). Khoảng 57% tổng lượng phóng xạ sử dụng được thu hồi từ nước tiểu (17% dưới dạng donepezil không thay đổi), và 14,5% được thu hồi từ phân, cho thấy chuyển hóa và bài tiết qua nước tiểu là các con đường thải trừ chính. Không có bằng chứng cho thấy donepezil hydroclorid và/hoặc bất kỳ chất chuyển hóa nào tham gia chu trình gan ruột.

Nồng độ donepezil trong huyết tương giảm dần với thời gian bán thải khoảng 70 giờ.

Giới tính, chủng tộc và tiền sử hút thuốc không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến nồng độ donepezil hydroclorid trong huyết tương. Dược động học của donepezil chưa được nghiên cứu chính thức ở người lớn tuổi khỏe mạnh hoặc bệnh nhân Alzheimer hoặc bệnh nhân bị sa sút trí tuệ não mạch. Tuy nhiên, nồng độ trung bình trong huyết tương ở bệnh nhân gần giống với nồng độ của những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình có nồng độ donepezil tăng ở trạng thái ổn định; AUC trung bình là 48% và Cmax trung bình là 39%.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa- 403 115, Ấn Độ.

