

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 19/09/2017

CHỈ DÙNG THEO CHỈ ĐỊNH CỦA BÁC SĨ.
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG.



R_x
THUỐC BÁN THEO ĐƠN

Alzepil

Donepezil hydrochloride **5 mg**
 (dưới dạng monohydrate)



Hộp **2** vỉ x **14** viên nén bao phim



Alzepil 5 mg
 Hộp **2** vỉ x **14** viên nén bao phim

Pharmacode

Article No.

Alzepil 5 mg

Hộp **2** vỉ x **14** viên nén bao phim

Tên và địa chỉ của nhà nhập khẩu:

Số lô SX
 NSN
 HD

Hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa **5 mg donepezil hydrochloride**
 (dưới dạng 5,21 mg donepezil hydrochloride monohydrate,
 tương đương với 4,56 mg donepezil)

Tá dược: cellulose vi tinh thể, low substituted hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat,
 opadry-Y-1-7000 white (hypromellose, titan dioxyd, macrogol 400)

Thuốc uống

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác:

xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ẩm.

Nhà sản xuất:

EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company
 Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary
 Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary

SĐK:

Pharmacode

Vietnam
 EGIS
 ● Pantone Black
 ● Pantone 542
 ● Pantone 542-50%
 Graphics version: 02
 Ferenci Eva/2017.03.08.

EGIS PHARMACEUTICALS
 Private Limited Company
 Budapest - Hungary

Alzepil 5 mg viên nén bao phim

Donepezil hydrochlorid

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của bác sĩ
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa 5 mg donepezil hydrochlorid (dưới dạng monohydrat), tương đương với 4,56 mg donepezil.

Tà dược:

Lõi viên: cellulose vi tinh thể, low substituted hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat.

Vỏ bao phim: Opadry-Y-1-7000 White (hypromellose, titan dioxyd, macrogol 400).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả:

Viên nén hình tròn, hai mặt lõm, màu trắng hoặc gần như trắng. Một mặt có khắc chữ E, mặt còn lại khắc mã 381.

CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định

Donepezil hydrochlorid được dùng để điều trị triệu chứng suy giảm trí nhớ ở mức độ nhẹ hoặc vừa trong bệnh Alzheimer.

Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Người lớn/ người già:

Việc điều trị bắt đầu ở liều 5 mg donepezil hydrochlorid 1 lần mỗi ngày. Thuốc được dùng bằng đường uống vào buổi tối ngay trước khi 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 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 donepezil hydrochlorid lên đến 10 mg 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.

Với các liều không phù hợp với hàm lượng này của thuốc, có thể dùng các hàm lượng khác của thuốc.

Cách dùng

Việc điều trị nên được tiến hành và giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị suy giảm trí nhớ do bệnh Alzheimer. Việc chẩn đoán phải được thực hiện theo các hướng dẫn đã được chấp thuận (chẳng hạn DSM IV, ICD 10). Trị liệu với donepezil chỉ nên bắt đầu khi có người chăm sóc cho bệnh nhân, người này sẽ thường xuyên theo dõi việc dùng thuốc của bệnh nhân. Điều trị duy trì có thể được tiếp tục cho đến khi còn mang lại lợi ích cho bệnh nhân. Do đó, lợi ích lâm sàng của donepezil cần được đánh giá lại một cách thường xuyên. Việc ngừng điều trị nên được cân nhắc khi không còn tồn tại bằng chứng về hiệu quả điều trị. Đáp ứng của từng cá nhân với donepezil không thể dự đoán trước được.

Khi ngưng điều trị có thể thấy sự giảm dần những tác dụng có lợi của donepezil hydrochlorid. Không có chứng cứ nào về tác dụng phản nghịch sau khi ngưng điều trị đột ngột.

Bệnh nhân suy thận và gan

Một phác đồ liều tương tự có thể được dùng cho bệnh nhân suy thận vì thành phần của donepezil hydrochlorid không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Do có thể xảy ra tăng phơi nhiễm ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa (xem mục Dược động học), nên điều chỉnh liều tùy theo sự dung nạp thuốc của từng bệnh nhân. Chưa có dữ liệu về sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

Donepezil hydrochlorid không được khuyến nghị sử dụng cho trẻ em.

Chống chỉ định

Bệnh nhân mẫn cảm với donepezil hydrochlorid, các dẫn xuất của piperidin hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng

Hiệu quả của donepezil trên bệnh nhân Alzheimer suy giảm trí nhớ nghiêm trọng, các dạng khác của suy giảm trí nhớ (chẳng hạn suy giảm nhận thức do tuổi tác) chưa được đánh giá.

Gây mê

Donepezil hydrochlorid là chất ức chế men cholinesterase có khả năng tăng cường sự giãn cơ loại succinylcholin trong quá trình gây mê.

Tim mạch

Do tác dụng dược lý của thuốc này, các chất ức chế men cholinesterase có thể có các tác động cường thần kinh đối giao cảm trên nhịp tim (chẳng hạn 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 bệnh xoang" hoặc những tình trạng bệnh lý dẫn truyền trên thất của tim như xoang nhĩ hoặc bloc nhĩ thất. Đã có báo cáo xảy ra ngất và co giật. Trong việc đánh giá những bệnh nhân này khả năng bloc tim hoặc nghẽn xoang dài cần được cân nhắc.

Tiêu hóa

Những bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa cao, chẳng hạn 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 donepezil cho thấy không có sự gia tăng nào so với giả dược trong tỷ lệ bệnh loét tiêu hóa hoặc xuất huyết đường tiêu hóa.

Sinh dục- tiết niệu

Dù chưa được ghi nhận trong những thử nghiệm lâm sàng của donepezil, nhưng các thuốc có tác dụng giống cholin có thể gây ra bí tiểu

Thần kinh

Người ta tin rằng các thuốc có tác dụng giống cholin có khả năng gây co giật toàn thân. Tuy nhiên, cơn động kinh cũng có thể là một biểu hiện của bệnh Alzheimer.

Các thuốc có tác dụng giống cholin có khả năng gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các biểu hiện ngoại tháp.

Hội chứng an thần kinh ác tính (NMS): Hội chứng an thần kinh ác tính là một tình trạng nguy hiểm đến tính mạng được đặc trưng bởi tăng thân nhiệt, co cứng cơ, rối loạn thần kinh tự chủ, thay đổi trạng thái tâm thần và tăng nồng độ creatine phosphokinase huyết thanh đã được báo cáo

rất hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân sử dụng donepezil, đặc biệt ở các bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc chống loạn thần. Các biểu hiện khác có thể bao gồm globulin cơ niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp.

Nếu một bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của NMS, hoặc có biểu hiện sốt cao không rõ nguyên nhân và không có biểu hiện lâm sàng bổ sung của NMS, cần ngưng sử dụng donepezil.

Phổi

Do các tác dụng giống cholin của thuốc, nên cẩn thận khi kê toa các thuốc ức chế cholinesterase cho những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc bệnh phổi tắc nghẽn.

Tránh sử dụng đồng thời donepezil hydrochlorid với các thuốc ức chế acetylcholinesterase khác, chất chủ vận và đối kháng chủ vận hệ cholinergic.

Suy gan nặng

Chưa có dữ liệu sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng.

Tỷ lệ tử vong trong các thử nghiệm lâm sàng sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu

Ba thử nghiệm lâm sàng trong thời gian 6 tháng được tiến hành nghiên cứu trên các bệnh nhân đạt tiêu chí NINDS-AIREN cho có thể hoặc có khả năng sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu (VaD). Các tiêu chí NINDS-AIREN được thiết kế để xác định bệnh nhân suy giảm trí nhớ dường như chỉ do nguyên nhân mạch máu và không bao gồm bệnh nhân bị bệnh Alzheimer. Trong nghiên cứu đầu tiên, tỷ lệ tử vong là 2/198 (1%) trên bệnh nhân dùng donepezil hydrochlorid 5 mg, 5/206 (2,4%) đối với donepezil hydrochlorid 10 mg và 7/199 (3,5%) đối với giả dược. Trong nghiên cứu thứ hai, tỷ lệ tử vong là 4/208 (1,9%) ở bệnh nhân dùng donepezil hydrochlorid 5 mg, 3/215 (1,4%) đối với donepezil hydrochlorid 10 mg và 1/193 (0,5%) bệnh nhân dùng giả dược. Trong nghiên cứu thứ ba, tỷ lệ tử vong là 11/648 (1,7%) ở bệnh nhân dùng donepezil hydrochlorid 5 mg và 0/326 (0%) bệnh nhân dùng giả dược.

Tính chung cho cả 3 nghiên cứu VaD, tỷ lệ tử vong trong nhóm dùng donepezil hydrochlorid (1,7%) cao hơn so với nhóm dùng giả dược (1,1%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Đa số các trường hợp tử vong ở bệnh nhân dùng donepezil hydrochlorid hoặc giả dược là kết quả của nhiều nguyên nhân liên quan đến mạch máu, có thể dự đoán được trong nhóm bệnh nhân cao tuổi với bệnh mạch máu mắc phải. Một phân tích tất cả biến cố mạch máu nghiêm trọng gây tử vong và không gây tử vong cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ xảy ra trong nhóm donepezil hydrochlorid so với giả dược.

Trong nghiên cứu gộp bệnh Alzheimer (n = 4146) và các nghiên cứu bệnh Alzheimer bao gồm cả sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu (n tổng số = 6888), tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng giả dược cao hơn nhóm dùng donepezil hydrochlorid.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

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

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy cytochrome P450 isoenzym 3A4 và một phần nhỏ 2D6 liên quan đến sự chuyển hóa donepezil. Các nghiên cứu

in vitro về tương tác thuốc cho thấy ketoconazol và quinidin, là các chất

ức chế CYP3A4 và 2D6 tương ứng, ức chế sự chuyển hóa của donepezil. Do đó các thuốc này và các thuốc ức chế CYP3A4 khác như itraconazol và erythromycin, các thuốc ức chế CYP2D6 như fluoxetine có thể ức chế sự chuyển hóa của donepezil. Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, ketoconazol làm tăng nồng độ donepezil trung bình khoảng 30%. Các thuốc gây cảm ứng enzym như rifampicin, phenytoin, carbamazepin và rượu có thể làm giảm nồng độ donepezil. Vì cường độ của tác dụng ức chế hoặc cảm ứng là không rõ, phải thận trọng khi kết hợp các thuốc này. Donepezil hydrochlorid có khả năng ảnh hưởng đến tác dụng của các kháng cholin. Ngoài ra còn có thể xảy ra tác dụng hiệp đồng khi sử dụng đồng thời với các thuốc như succinylcholin, các thuốc chẹn thần kinh cơ khác hoặc chất chủ vận cholinergic hoặc thuốc chẹn beta có tác dụng đến dẫn truyền tim.

Dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có các dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng donepezil cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có bằng chứng về khả năng gây quái thai nhưng có biểu hiện gây độc trong và sau khi sinh (xem mục Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Nguy cơ gây độc của thuốc trên người chưa được biết.

Không nên sử dụng donepezil hydrochlorid cho phụ nữ mang thai trừ khi thực sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Donepezil được tiết vào sữa chuột mẹ. Người ta chưa biết liệu donepezil có được tiết vào sữa người mẹ hay không và chưa có các nghiên cứu về việc dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú. Do đó phụ nữ điều trị bằng donepezil không nên cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Donepezil hydrochlorid có ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc ở mức độ nhẹ hoặc vừa.

Chứng sa sút trí tuệ có thể gây suy giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Ngoài ra, donepezil có thể gây mệt mỏi, chóng mặt và co rút cơ, chủ yếu xảy ra khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Bác sĩ điều trị cần thường xuyên đánh giá khả năng của bệnh nhân sử dụng donepezil khi lái xe hay vận hành máy móc phức tạp.

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy, co rút cơ, mệt mỏi, buồn nôn, nôn và mất ngủ. Chóng mặt, nhức đầu, đau, tai nạn và cảm lạnh thông thường cũng đã được báo cáo. Trong hầu hết các trường hợp, các tác dụng này thường mất đi mà không cần phải ngừng điều trị. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo phân loại hệ cơ quan và tần suất xảy ra.

Tần suất xảy ra được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100, <1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000, <1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000, <1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10000$) và không biết (không ước tính được từ dữ liệu hiện có).

Phân loại 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 tiêu hóa và dinh dưỡng		Chán ăn			
Rối loạn tâm thần		Ảo giác ** Kích động ** Hành vi hung hăng **			

VN

EGIS

● Pantone Black

font size: 8,6 pt

Ferenci Eva/2017.03.01.

graphics version: 01



Pharmacode

Pharmacode



Phân loại hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh		Ngất* Chóng mặt Mất ngủ	Cơ giật*	Các biểu hiện ngoại tháp	Hội chứng an thần kinh ác tính
Rối loạn tim			Nhịp tim chậm	Bức xoang nhĩ Bức nhĩ thất	
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Buồn nôn	Nôn Rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa Loét dạ dày và tá tàng		
Rối loạn gan mật				Suy giảm chức năng gan, bao gồm cả viêm gan***	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban Ngứa			
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Cơ rút cơ			
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu tiện không kim chế			
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Đau đầu	Mệt mỏi Đau		Tăng nhẹ nồng độ creatine kinase huyết thanh	
Các xét nghiệm					
Chẩn thương, nhiễm độc và các biến chứng khác		Tai nạn			

* Khi bệnh nhân bị ngã hoặc cơ giật, cần tình đến khả năng bệnh nhân bị blocc tim hoặc ngạt xoang dài (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng)

** Áo giặc, kích động và hành vi hung hăng biến mất khi giảm liều hoặc ngưng điều trị.

*** Trong trường hợp suy gan không rõ nguyên nhân, cần sẵn nhắc ngưng điều trị bằng donepezil hydrochlorid.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc.

Quả liều

Liều gây chết ước tính trung bình của donepezil hydrochlorid sau khi dùng một liều uống duy nhất ở chuột nhắt là 45 mg /Kg và chuột cống là 32 mg /Kg, gần khoảng 275 và 160 lần liều tối đa 10 mg mỗi ngày dùng cho người. Các dấu hiệu liên quan đến liều của sự kích thích cholinergic được ghi nhận ở các động vật thí nghiệm và bao gồm giảm cử động tự phát, tư thế nằm sấp, đáng dãi đảo đảo, chảy nước mắt, giật rung, ức chế hô hấp, tiết nước bọt, co động tử, co cứng cơ cục bộ, giảm hô hấp và giảm thân nhiệt bề mặt. Việc dùng quả liều chất ức chế cholinesterase có thể dựa trên các kết quả acetylcholine đặc trưng bởi buồn nôn, nôn, tiết nước bọt, toát mồ hôi, chậm nhịp tim, hạ huyết áp, ức chế hô hấp, đột quỵ và co giật. Cả khả năng làm yếu cơ và có thể dẫn đến tử vong nếu các cơ hô hấp bị ảnh hưởng. Trong bất kỳ trường hợp dùng quả liều nào, nên dùng các biện pháp hỗ trợ toàn thân. Chất chống tiết cholinergic ba như atropin có thể được sử dụng như một thuốc giải độc trong trường hợp quả liều donepezil hydrochlorid. Liều atropin sulphat tiêm tĩnh mạch có hiệu quả được khuyến cáo là: liều khởi đầu từ 1 đến 2mg tiêm tĩnh mạch, các liều tiếp được đưa tiếp dựa trên lâm sàng. Các đáp ứng không điển hình với huyết áp và nhịp tim đã được báo cáo với các thuốc giống khác khi dùng phối hợp với thuốc chống tiết cholinergic bậc bốn như glycopyrrolate. Chưa biết liều donepezil hydrochlorid và /hoặc các sản phẩm chuyển hóa của nó có thể được loại bỏ bằng thẩm tách hay không (thẩm tách máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu).

CÁC BẠC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính được lực học

Mã ATC: N05DA02
Nhóm được trị liệu: thuốc chống suy giảm trí nhớ; kháng cholinesterase;

Cơ chế tác dụng

Donepezil hydrochlorid là một chất ức chế đặc hiệu và thuận nghịch acetylcholinesterase; là cholinesterase chiếm ưu thế trong não. Tên *in vivo*, donepezil hydrochlorid có hoạt tính ức chế enzyme này mạnh gần 1000 lần bunrylcholinesterase, một enzym có mặt chủ yếu ở ngoài hệ thần kinh trung ương.

Ở những bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer tham gia vào thử nghiệm lâm sàng, sử dụng liều đơn 5mg hoặc 10mg donepezil hydrochlorid cho tác dụng ức chế acetylcholinesterase ở trạng thái ổn định (tổ ở miệng không cần) tương ứng bằng 63,6% và 71,3% sau khi dùng liều tiếp theo. Sự ức chế acetylcholinesterase (AChE) bởi donepezil hydrochlorid ở hồng cầu được chứng tỏ tương quan với những thay đổi trong test từ ADAS-cog, một đánh giá có độ nhạy cao khi xem xét các khía cạnh được lựa chọn của nhận thức. Khả năng donepezil hydrochlorid làm thay đổi liều trình độ của bệnh thần kinh cơ bản chưa được nghiên cứu. Do đó, donepezil hydrochlorid không được coi là có ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh.

Hiệu quả điều trị của donepezil đã được khảo sát trong 4 thử nghiệm có đối chứng giả được, 2 thử nghiệm kéo dài trong 6 tháng và 2 thử nghiệm kéo dài trong 1 năm.

Trong thử nghiệm kéo dài 6 tháng, một phân tích được thực hiện khi kết thúc điều trị donepezil, sử dụng kết hợp ba tiêu chí về tuổi thọ: ADAS-Cog (thuốc do hành vi nhận thức), CIBIC (Cimician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) (đánh giá chức năng trí tuệ toàn bộ) và các hoạt động sống hàng ngày của CDR (Activities of Daily Living Susscale of the Clinical Dementia Rating Scale) (một thuốc đo khả năng trong các vấn đề sống sống, 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 đáp ứng điều trị:

	% Đáp ứng	
	Số lượng bệnh nhân thêm giả điều trị n=365	Số lượng bệnh nhân được đánh giá n=352
Nhóm giả được	10%	10%
Nhóm donepezil HCl 5 mg	18%*	18%*
Nhóm donepezil HCl 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Tăng liều donepezil hydrochlorid làm tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê tỷ lệ bệnh nhân được đánh giá có đáp ứng điều trị.

Đặc tính được động học

Hấp thu

Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc, khoảng 3 đến 4 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương và diện tích dưới đường cong tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Thời gian bán thải của thuốc xấp xỉ 70 giờ. Dùng nhiều lần các liều đơn hàng ngày giúp đạt đến nồng độ ở trạng thái ổn định. Trạng thái ổn định đạt được sau khoảng 3 tuần dùng thuốc. Khi đã ở trạng thái ổn định, nồng độ donepezil hydrochlorid trong huyết tương và tác dụng được lực học liên quan tỉ biến đổi trong ngày.

Thực ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của donepezil hydrochlorid.

Phân bố

Khoảng 95% donepezil hydrochlorid được gắn kết với protein huyết thanh. Sự gắn kết với protein huyết thanh của chất chuyển hóa có hoạt tính 6-O-desmethyldonepezil chưa được biết. Sự phân bố donepezil hydrochlorid trong các mô khác nhau của cơ thể chưa được nghiên cứu đầy đủ. Ở nam giới tình nguyện khỏe mạnh, 240 giờ sau khi dùng liều đơn 5 mg donepezil hydrochlorid gắn carbon phóng xạ (¹⁴C), có khoảng 28% lượng thuốc chưa được thải trừ khỏi cơ thể. Điều này cho thấy donepezil hydrochlorid và /hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể tồn tại trong cơ thể trong hơn 10 ngày.

Chuyển hóa/ thải trừ

Donepezil hydrochlorid được thải trừ trong cả nước tiểu và chuyển hóa bởi cytochrome P450 thành nhiều chất chuyển hóa khác nhau, một số chất chuyển hóa chưa được xác định. Sau khi dùng liều đơn 5 mg donepezil hydrochlorid gắn ¹⁴C, nồng độ thuốc trong huyết tương tính theo phần trăm của liều dùng, chủ yếu dưới dạng donepezil hydrochlorid không chuyển hóa (30%), 6-O-desmethyl donepezil (11% - chất chuyển hóa duy nhất có hoạt tính tương tự donepezil hydrochlorid), donepezil -cis-N-oxyl (9%), 5-O-desmethyl donepezil (7%) và liên hợp glucuronid của 5-O-desmethyl donepezil (3%). Khoảng 57% liều dùng được đào thải qua nước tiểu (17% dưới dạng donepezil không chuyển hóa), và 14,5% liều dùng được đào thải qua nhân, cho thấy chuyển hóa và bài #hiết qua nước tiểu là đường thải trừ chính của thuốc. Không có bằng chứng cho thấy donepezil hydrochlorid và /hoặc các chất chuyển hóa của nó tham gia vào chu trình gan ruột.

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

Giảm sinh, chúng độc và tiền sử hút thuốc không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến nồng độ donepezil hydrochlorid trong huyết tương. Dược động học của donepezil chưa được nghiên cứu chính thức ở người già khỏe mạnh hoặc ở những bệnh nhân suy giảm trí nhớ do Alzheimer hoặc bệnh nhân sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu. Tuy nhiên nồng độ trung bình của thuốc trong huyết tương ở những bệnh nhân này cũng giống như ở người tình nguyện trẻ khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa có nồng độ donepezil ở trạng thái ổn định tăng, AUC trung bình tăng 48% và C_{max} trung bình tăng 39% (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Các dữ liệu an toàn lâm sàng

Thử nghiệm tổng tài trên động vật thí nghiệm đã chứng minh rằng hợp chất này gây ra ít tác dụng khác hơn là tác dụng dược lý của nó, phù hợp với tác dụng của thuốc kích thích cholinergic (xem mục Quả liều). Donepezil không gây dị tật biến trong thử nghiệm đột biến tế bào vi khuẩn và động vật có vú. Đã quan sát thấy tác dụng phá vỡ gen trong thử nghiệm *in vivo* ở nồng độ gây độc cho các tế bào và gần 3000 lần nồng độ trong huyết tương trạng thái ổn định. Tên *in vivo*, không quan sát thấy tác dụng phá vỡ gen hoặc các tác dụng gây độc cho gen khác trong thử vi nhân chuột. Không có bằng chứng về khả năng gây ung thư của thuốc trong các nghiên cứu dài hạn về khả năng gây ung thư trên chuột nhắt hoặc chuột cống.

Donepezil hydrochlorid không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột cống, và không gây quái thai ở chuột cống và thỏ, nhưng có tác động nhỏ đến thai chết lưu và chuột con sinh ra khi cho chuột cống mang thai dùng liều cao gấp 50 lần liều dùng cho người (xem mục Dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

Tính tương ly

Không áp dụng

Hạn dùng

4 năm kể từ ngày sản xuất

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ẩm.

Đóng gói

Vì OPA/Al/PVC/Al chứa 14 viên nén bao phim. Hộp chứa 2 vỉ cũng từ hướng dẫn sử dụng thuốc.

NHÀ SẢN XUẤT



EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company
Tư số: 1106 Budapest, Keresztúr út 30-38, Hungary
Mã mã: 1165 Budapest, Bokenyódt út 118-120, Hungary

EGIS Doc. No.:



TUỶ CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Thanh

EGIS PHARMACEUTICALS
Private Limited Company
Budapest - Hungary



Số lô SX: HD:

EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.	EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.	EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.
EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.	EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.	EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.
EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.	EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.	EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.
EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.	EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.	EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company HUNGARY Alzepil Donepezil hydrochloride 5 mg (dưới dạng monohydrate)	Article No.

Handwritten signature



EGIS PHARMACEUTICALS
Private Limited Company
Budapest - Hungary



1 : 1
VN
Egis
Article No.:
● Pantone Black
graphics versions: 01
Zombor Csaba /2017.02.24.