



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA (*SaviPharm J.S.C*)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận,
P. Tân Thuận Đông, Quận 7, TP.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

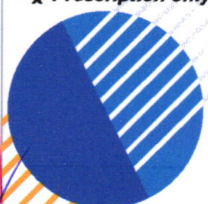
Savi Donepezil 10
(Hộp 3 vỉ)

30/1/162

**Mẫu hộp BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 05/7/2018

Rx Prescription only medicine Box 3 blisters x 10 film-coated tablets



SaVi DONEPEZIL 10
Donepezil HCl 10 mg
(as donepezil HCl monohydrate)

Manufactured by
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.C
(*SaviPharm J.S.C*)
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận IZ
located in EPZ, Tân Thuận Đông Ward,
Dist. 7, Ho Chi Minh City

SaVi DONEPEZIL 10
Donepezil HCl 10 mg
(as donepezil HCl monohydrate)

SaVi SOCIAL RESPONSIBILITIES

COMPOSITION: Each tablet contains
Donepezil HCl 10 mg
(as donepezil HCl monohydrate)
Excipients q.s. for 1 tablet

STORAGE: Keep in a dry place,
do not store above 30°C.
Protect from light.

**INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS,
DOSAGE, ADMINISTRATION,
PRECAUTIONS, SIDE EFFECTS
AND OTHER INFORMATION:**
See enclosed leaflet

SPECIFICATION: USP 39
**READ CAREFULLY THE LEAFLET
BEFORE USE**
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

SaVi DONEPEZIL 10

Rx Thuốc bán theo đơn Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim



SaVi DONEPEZIL 10
Donepezil HCl 10 mg
(dạng donepezil HCl monohydrat)

Số SX / Batch No.:
Ngày SX / Mfg. Date:
Hạn dùng / Exp. Date:

SaVi DONEPEZIL 10
Donepezil HCl 10 mg
(dạng donepezil HCl monohydrat)

SaVi TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa
Donepezil HCl 10 mg
(dạng donepezil HCl monohydrat)
Tá dược vừa đủ 1 viên

BẢO QUẢN: Nơi khô,
nhiệt độ không quá 30°C.
Tránh ánh sáng.

**CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH,
LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG,
THẬN TRỌNG, TÁC DỤNG KHÔNG
MONG MUỐN VÀ CÁC THÔNG TIN
KHÁC:** Xem trong tờ hướng dẫn sử
dụng thuốc kèm theo.

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG**
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

TIÊU CHUẨN: USP 39
SBK / Reg. No.:

Sản xuất tại
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA
(*SaviPharm J.S.C*)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận,
P. Tân Thuận Đông, Quận 7, TP.Hồ Chí Minh

Mẫu vỉ

Rx SaVi DONEPEZIL 10
Số lô SX: HD:
Donepezil HCl 10 mg
(dạng donepezil HCl monohydrat)

SaVi CITY CP DƯỢC PHẨM SAVA
SaviPharm J.S.C

TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Rx SaVi DONEPEZIL 10
Donepezil HCl 10 mg
(as donepezil HCl monohydrate)

SaVi SAVI PHARMACEUTICAL J.S.C.
SaviPharm J.S.C

SOCIAL RESPONSIBILITIES

Rx SaVi DONEPEZIL 10
Donepezil HCl 10 mg
(dạng donepezil HCl monohydrat)

SaVi CITY CP DƯỢC PHẨM SAVA
SaviPharm J.S.C

TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Rx SaVi DONEPEZIL 10
Donepezil HCl 10 mg
(as donepezil HCl monohydrate)

SaVi SAVI PHARMACEUTICAL J.S.C.
SaviPharm J.S.C

SOCIAL RESPONSIBILITIES

Rx SaVi DONEPEZIL 10
Donepezil HCl 10 mg
(dạng donepezil HCl monohydrat)

SaVi CITY CP DƯỢC PHẨM SAVA
SaviPharm J.S.C

TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

TP. Hồ Chí Minh, ngày 3... tháng 1... năm 2018.
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (Chất Lượng - KHCN)



ĐS. LÊ THANH BÌNH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

SAVI DONEPEZIL 10

Rx Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn có thể gặp phải khi sử dụng thuốc

A. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Donepezil hydroclorid 10 mg

(dạng donepezil hydroclorid monohydrat)

Tá dược vừa đủ 1 viên

(Tinh bột biến tính, cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat, silic dioxyd keo, magnesi stearat, hypromelose 606, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxyd, sắt oxyd đỏ)

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn, bao phim màu đỏ, một mặt có khắc chữ "S", mặt kia có gạch ngang.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

SAVI DONEPEZIL 10 được dùng để điều trị triệu chứng và giảm tạm thời chứng sa sút trí tuệ ở mức độ nhẹ, vừa và nặng trong bệnh Alzheimer.

NÊN DÙNG THUỐC NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

Cách dùng

Sử dụng thuốc đúng theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Dùng đường uống, uống vào buổi tối, trước khi đi ngủ. Thời điểm uống không phụ thuộc vào bữa ăn.

Đối với liều dùng 5 mg/ngày, có thể bẻ đôi viên thuốc theo vạch chia trên viên.

Liều dùng:

- Người lớn và người cao tuổi

Liều khởi đầu: 5 mg/ngày (liều 1 lần mỗi ngày). Sau 1 tháng, bác sĩ có thể tăng lên liều 10 mg/ngày (liều 1 lần mỗi ngày).

Liều dùng có thể thay đổi tùy theo thời gian dùng thuốc và chỉ định của bác sĩ. Liều tối đa hàng ngày được đề nghị là 10 mg.

Bệnh nhân không được tự ý thay đổi liều dùng hoặc ngưng sử dụng thuốc khi chưa có chỉ định của bác sĩ. Khi ngưng sử dụng donepezil, hiệu quả điều trị sẽ từ từ giảm dần.

Bác sĩ sẽ tư vấn cho bệnh nhân nên tiếp tục dùng thuốc trong bao lâu. Bệnh nhân cần đến bác sĩ thường xuyên để được nhận xét về việc điều trị và đánh giá các triệu chứng.

- Trẻ em

Không khuyến cáo dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

- Người suy thận và suy gan:

Thông báo cho bác sĩ nếu bị bệnh gan hoặc thận. SaVi Donepezil 10 có thể dùng cho bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân suy gan nặng không nên dùng SaVi Donepezil 10.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY

Quá mẫn cảm với donepezil hydroclorid, các dẫn xuất của piperidin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thông báo ngay với bác sĩ hoặc lập tức đến cơ sở y tế nếu thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng sau:

- Tồn thương gan như viêm gan, gồm các triệu chứng như buồn nôn hoặc nôn, chán ăn, suy nhược, sốt, ngứa, vàng da và vàng mắt, nước tiểu sẫm màu (có thể xảy ra 1 trong 1000 người).

- Loét dạ dày hoặc tá tràng gồm các triệu chứng như đau bụng và cảm giác khó chịu ở vùng giữa xương ức và rốn (có thể xảy ra 1 trong 100 người).

- Xuất huyết dạ dày hoặc đường tiêu hóa gồm các triệu chứng như phân đen hoặc xuất huyết trực tràng.

- Động kinh hoặc co giật (có thể xảy ra 1 trong 100 người).

- Sốt kèm co cứng cơ, đổ mồ hôi hoặc giảm ý thức (một rối loạn gọi là "Hội chứng ác tính thuốc an thần kinh") (có thể xảy ra 1 trong 10000 người)

- Yếu cơ, nhược cơ hoặc đau cơ, mệt mỏi, thân nhiệt cao hoặc nước tiểu sẫm màu, có thể là do tổn thương cơ bất thường có thể đe dọa tính mạng và dẫn đến bệnh thận (tiêu cơ vân) (có thể xảy ra 1 trong 10000 người).

- *Rất thường gặp, có thể xảy ra nhiều hơn 1 trong 10 người*

Tiêu chảy

Buồn nôn

Nhức đầu

Thường gặp, có thể xảy ra 1 trong 10 người

Chuột rút

Mệt mỏi

Khó ngủ (mất ngủ)

Cảm lạnh thông thường

Chán ăn

Ảo giác (nhìn hoặc nghe thấy những điều không thực tế)

Giấc mơ bất thường bao gồm ác mộng

Kích động

Hành vi hung hăng



Ngất xỉu
Chóng mặt
Khó chịu ở bụng
Phát ban
Ngứa
Đau
Tai nạn (bệnh nhân có thể dễ bị té ngã và chấn thương do tai nạn)
Ít gặp, có thể xảy ra 1 trong 100 người
Chậm nhịp tim
Tăng tiết nước bọt
Hiếm gặp, có thể xảy ra 1 trong 1000 người
Cứng, run hoặc mất kiểm soát cử động, đặc biệt là cử động ở mặt, lưỡi và các chi.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HAY THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Cần thông báo với bác sĩ hoặc dược sĩ các thuốc khác đang sử dụng hoặc vừa sử dụng khi điều trị với SaVi Donepezil 10.

SaVi Donepezil 10 có thể gây ảnh hưởng hoặc bị ảnh hưởng bởi các thuốc sau:

- Các thuốc điều trị bệnh Alzheimer khác, ví dụ galantamin.
- Thuốc giảm đau hoặc thuốc chữa viêm khớp, ví dụ aspirin, thuốc chống viêm không steroid như ibuprofen, natri diclofenac.
- Thuốc kháng cholinergic, ví dụ tolterodin
- Thuốc kháng sinh, ví dụ erythromycin, rifampicin
- Thuốc kháng nấm, ví dụ ketoconazol
- Thuốc chống trầm cảm, ví dụ fluoxetin
- Thuốc chống co giật, ví dụ phenytoin, carbamazepin
- Thuốc điều trị bệnh tim, ví dụ quinidin, thuốc chẹn beta (propranolol, atenolol)
- Thuốc giãn cơ, ví dụ diazepam, succinylcholin
- Thuốc gây mê
- Các bài thuốc thảo dược

Nếu bệnh nhân cần phải gây mê để chuẩn bị phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ và kỹ thuật viên gây mê biết đang điều trị bằng SaVi Donepezil 10 vì có thể ảnh hưởng đến lượng thuốc mê cần dùng.

Thức ăn không ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

Không uống rượu khi đang dùng SaVi Donepezil 10 vì rượu có thể làm thay đổi tác dụng của thuốc.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Nếu quên thuốc, không được uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên. Uống liều kế tiếp theo lịch uống bình thường.

Nếu quên uống thuốc hơn một tuần, cần thông báo với bác sĩ trước khi uống thêm bất kỳ thuốc nào.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Những triệu chứng khi dùng thuốc quá liều bao gồm buồn nôn hoặc nôn, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, chậm nhịp tim, tụt huyết áp (nhức đầu hoặc chóng mặt khi đứng), khó thở, mất ý thức và động kinh hoặc co giật.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Nếu dùng thuốc quá liều, cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc nhanh chóng đến các cơ sở y tế gần nhất.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

Cần thông báo với bác sĩ nếu người bệnh mắc phải các tình trạng sau trước khi dùng thuốc:

- Loét dạ dày hoặc tá tràng
- Động kinh hoặc co giật
- Bệnh tim (rối loạn hay chậm nhịp tim)
- Hen suyễn hoặc bệnh phổi mạn tính khác
- Bệnh gan hoặc viêm gan
- Tiểu khó hoặc suy thận nhẹ.

Thành phần tá dược có chứa lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm này.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Thông báo cho bác sĩ tư vấn nếu đang có thai, nghi ngờ có thai hoặc dự định có thai trước khi sử dụng thuốc.

Phụ nữ cho con bú

Không nên dùng SaVi Donepezil 10 cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác động của thuốc khi lái xe, vận hành máy móc

Bệnh Alzheimer có thể làm giảm khả năng lái xe hay vận hành máy móc. Không lái xe hay vận hành máy móc trừ khi có sự đánh giá an toàn của bác sĩ.

SaVi Donepezil 10 có thể gây mệt mỏi, chóng mặt và chuột rút ở cơ. Nếu gặp các triệu chứng trên, không nên lái xe hay vận hành máy móc.

*Nếu cần thêm thông tin xin hỏi
ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ*

HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Sản xuất tại:



TRÁCH NHIỆM TRON VEN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
(**SaViPharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Tp. Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142-144.

Fax: (84.28) 37700145.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

B. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: N06DA02

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

Donepezil hydroclorid là chất ức chế đặc hiệu và có hồi phục acetylcholinesterase - một cholinesterase chiếm ưu thế trong não. Trong thử nghiệm *in vitro*, donepezil hydroclorid ức chế enzym này mạnh hơn 1.000 lần so với butyrylcholinesterase, một enzym hiện diện chủ yếu bên ngoài hệ thần kinh trung ương.

Sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer

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 5 mg hoặc 10 mg đã tạo ra sự ức chế hoạt tính enzym acetylcholinesterase ở trạng thái ổn định (đo ở màng hồng cầu) là 63,6% và 77,3% tương ứng khi được đo theo các liều như trên. Sự ức chế acetylcholinesterase (AChE) của donepezil hydroclorid ở tế bào hồng cầu tương đương với các tác động của nó ở vỏ não và có liên quan đến những thay đổi thang điểm ADAS-cog (*Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive*), một thang điểm nhạy để kiểm tra phương diện nhận thức có chọn lọc (đánh giá về nhận thức). 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 và không phải là thuốc điều trị tiết căn 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 về nhận thức), phỏng vấn lâm sàng dựa trên cảm giác về sự thay đổi với các dữ liệu của người chăm sóc (đánh giá toàn thể chức năng - *CIBIC, Clinician's Interview-Based Impression of Change*) 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:

Cải thiện =

Cải thiện thang điểm ADAS-cog ít nhất 4 điểm.

Cải thiện hoặc không xấu đi bảng đánh giá CIBIC.

Cải thiện hoặc 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.

Nhóm	% Đáp ứng	
	Dân số tham gia nghiên cứu (n=365)	Dân số có thể đánh giá được (n=352)
Giả dược	10%	10%
Donepezil hydroclorid 5 mg	18%*	18%*
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.

Tính chất dược lý và các đặc điểm của bệnh nhân:

Donepezil hydroclorid là chất ức chế AChE nên làm ức chế sự thủy phân acetylcholin ở hệ thần kinh trung ương, do đó thuốc có lợi ích trong trị liệu. Enzym AChE xuất hiện ở ngoại vi hồng cầu, vì vậy việc đánh giá tác động của AChE ở màng hồng cầu cung cấp một chỉ số về dược lực học của donepezil hydroclorid.

Donepezil hydroclorid được đánh dấu bằng C¹⁴ đã được đánh giá trong một số thử nghiệm về dược động học/dược lực học ở người và trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng. Nồng độ donepezil hydroclorid đo được trong huyết tương trên những người thử nghiệm và phương pháp đo lường sự ức chế AChE cho thấy donepezil hydroclorid thể hiện tác động dược lý như đã dự đoán.

Các kết quả từ việc theo dõi việc dùng thuốc trị liệu không cho thấy có mối quan hệ rõ ràng nào giữa nồng độ thuốc trong huyết tương và phản ứng bất lợi của thuốc.

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 nồng độ-thời gian 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 sẽ dần đưa đến 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, là dạng chuyển hóa có hoạt tính của donepezil hydroclorid chưa được biết rõ. Sự phân bố donepezil hydroclorid ở các mô khác nhau



[Handwritten signature]

chưa được nghiên cứu rõ ràng. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu trên quy mô lớn tiến hành trên những người nam tình nguyện khỏe mạnh, 240 giờ sau khi dùng liều duy nhất 5 mg donepezil hydroclorid được đánh dấu C¹⁴, có 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

Donepezil hydroclorid được chuyển hóa một phần qua isoenzym CYP3A4 và với mức độ ít hơn qua CYP2D6 thành 4 chất chuyển hóa chủ yếu. Sau khi dùng liều duy nhất 5 mg donepezil hydroclorid được đánh dấu bằng C¹⁴, 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% - là 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%).

Thải trừ

Donepezil hydroclorid được đào thải trong nước tiểu ở cả hai dạng không thay đổi và dạng chuyển hóa. Trong 10 ngày, khoảng 57% của liều dùng đã dùng được thu hồi lại từ nước tiểu (17% ở dạng donepezil không đổi, 15% được thu hồi lại từ phân, và 28% còn lại không thu hồi được, có thể do có sự tích lũy), cho thấy sự chuyển hóa 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. Thời gian bán thải là 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 hydroclorid 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. Tuy nhiên nồng độ trung bình trong huyết tương của những bệnh nhân gần tương đương với những người tình nguyện khỏe mạnh.

Những bệnh nhân suy gan ở mức độ nhẹ hoặc vừa có tăng nồng độ donepezil hydroclorid 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%.

CHỈ ĐỊNH

Donepezil hydroclorid được chỉ định trong điều trị triệu chứng và giảm tạm thời chứng sa sút trí tuệ ở mức độ nhẹ, vừa và nặng trong bệnh Alzheimer.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống, uống vào buổi tối, trước khi đi ngủ. Thời điểm uống không phụ thuộc vào bữa ăn.

Đối với liều dùng 5 mg/ngày, có thể bẻ đôi viên thuốc theo vạch chia trên viên.

Liều dùng:

- Người lớn và 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 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 hydroclorid 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 điều trị nên được bắt đầu và giám sát bởi bác sĩ 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 - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, International Classification of Diseases*). Việc điều trị bằng donepezil hydroclorid 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 hydroclorid 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 hydroclorid không thể dự đoán được.

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

- Trẻ em:

Không khuyến cáo dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

- Người suy thận và gan:

Một phác đồ liều tương tự có thể được dùng cho bệnh nhân suy thận vì những tình trạng này không ảnh hưởng đến độ thanh thải của donepezil hydroclorid.

Ở người suy gan từ nhẹ đến vừa, nồng độ thuốc có thể tăng, vì vậy cần điều chỉnh liều theo sự dung nạp của từng người. Chưa có dữ liệu ở người suy gan nặng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với donepezil hydroclorid, các dẫn xuất của piperidin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- *Gây mê:* Donepezil hydroclorid là chất ức chế enzym 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 enzym 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 nhịp xoang bệnh lý" hoặc những bệnh lý dẫn truyền trên

thất của tim, như chẹn dẫn truyền xoang nhĩ hay nhĩ thất.

Đã có báo cáo về ngất và co giật, khi điều trị ở những bệnh nhân này. Cần cân nhắc đến khả năng chẹn dẫn truyền tim hoặc ngưng nhịp xoang kéo dài.

- **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 chống viêm không steroid (NSAID: *Non-steroidal anti-inflammatory drug*) cần được theo dõi các triệu chứng đường tiêu hóa. 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 đường tiêu hóa.

- **Cơ quan sinh dục-niệu:** Dù chưa được ghi nhận trong những thử nghiệm lâm sàng về donepezil hydroclorid, nhưng các thuốc có tác dụng giống cholin có thể gây ra bí tiểu.

- **Bệnh lý thần kinh:** Động 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. Những thuốc có tác dụng giống cholin có thể làm nặng thêm hoặc gây ra các triệu chứng ngoại tháp.

- **Hội chứng ác tính thuốc an thần kinh (NMS: Neuroleptic Malignant Syndrome):** 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 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.

- **Hô hấp:** Do các tác dụng giống cholin của thuốc, nên thận trọng khi kê đơn 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, chất chủ vận hay đối kháng hệ cholinergic.

- **Suy gan nặng:** Chưa có dữ liệu đối với bệnh nhân bị suy gan nặng.

- **Tá dược:** Thành phần tá dược có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym Lapp-lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc dùng donepezil hydroclorid cho phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy donepezil hydroclorid không gây quái thai nhưng đã thấy có độc tính trong và sau khi sinh. Nguy cơ tiềm ẩn đối với người vẫn chưa rõ.

Không nên dùng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai trừ khi hiệu quả mang lại vượt trội hơn hẳn nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú

Donepezil tiết vào sữa chuột. Chưa rõ donepezil hydroclorid được tiết vào sữa mẹ hay không và cũng chưa có nghiên cứu nào ở phụ nữ đang cho con bú. Do đó, phụ nữ đang dùng donepezil không nên cho con bú.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Chóng mặt, mệt mỏi và co cứng cơ có thể xảy ra, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hay khi tăng liều dùng donepezil, nên cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy isoenzym 3A4 và một phần nhỏ của isoenzym 2D6, trong hệ thống cytochrom P₄₅₀ có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của donepezil. Các thuốc ức chế CYP3A4 như *ketoconazol*, *itraconazol*, *erythromycin* và các thuốc ức chế CYP2D6 như *quinidin*, *fluoxetine* làm tăng nồng độ donepezil trong huyết tương. Trong một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh, *ketoconazol* làm tăng nồng độ trung bình của donepezil khoảng 30%. Nồng độ/tác dụng của donepezil cũng có thể tăng lên do *conivaptan*, *corticosteroid* (toàn thân).

Ngược lại, các thuốc cảm ứng enzym như *rifampicin*, *phenytoin*, *carbamazepin* và *ruợu* làm giảm nồng độ donepezil trong huyết tương. Nồng độ/tác dụng của donepezil cũng có thể giảm bởi các thuốc kháng *cholinergic*, *peginterferon alpha 2b*, *tocilizumab*.

Donepezil có thể làm tăng nồng độ của các thuốc chống loạn thần, thuốc chẹn beta, thuốc chủ vận cholinergic, succinylcholin. Donepezil có thể làm giảm nồng độ của các thuốc kháng *cholinergic*, các thuốc phong bế thần kinh - cơ (không khử cực).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

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

Các phản ứng phụ được liệt kê dưới đây theo nhóm cơ quan và theo tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Nhóm cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Cảm lạnh thông thường			
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn			
Rối loạn tâm thần		Ao giác, kích động, hành vi hung			

		hãng, gặp ác mộng			
Rối loạn hệ thần kinh		Ngất*, choáng váng, mất ngủ	Động kinh*	Các triệu chứng ngoại tháp	NMS
Rối loạn tim			Chậm nhịp tim	Chẹn xoang nhĩ, chẹn dẫn truyền nhĩ-thất	
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, buồn nôn	Nôn, 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, kể cả viêm gan	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa			
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương		Co cứng cơ			Tiêu cơ vân
Rối loạn thận niệu		Đái dầm			
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí dùng thuốc	Nhức đầu	Mệt mỏi, đau			
Xét nghiệm			Tăng nhẹ nồng độ creatin kinase cơ trong máu		
Tôn thương và ngộ độc		Tai nạn			

* Khi điều tra nghiên cứu những bệnh nhân bị ngất hay động kinh, nên lưu ý đến khả năng có chẹn dẫn truyền tim hoặc ngưng xoang kéo dài.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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 ngưng điều trị với donepezil.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

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 lảo 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.

Việc dùng quá liều với chất ức chế cholinesterase có thể đưa đến cơn tiết acetylcholin đặc trưng bởi buồn nôn, ói mửa trầm trọng, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, chậm nhịp tim, tụt huyết áp, giảm hô hấp, đột quỵ và co giật, có khả năng làm tăng nhược cơ và có thể đưa đến tử vong nếu các cơ hô hấp bị ảnh hưởng.

Xử trí

Trong bất kỳ trường hợp dùng quá liều nào, nên dùng các biện pháp hỗ trợ toàn thân. Chất chống tiết cholin bậc ba như *atropin* có thể được sử dụng như một thuốc giải độc trong trường hợp quá liều donepezil hydroclorid.

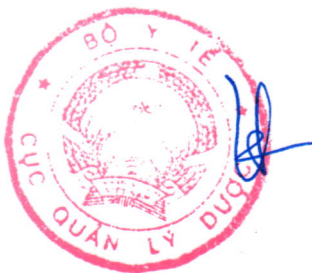
Atropin sulfat tiêm tĩnh mạch: Liều khởi đầu từ 1 đến 2 mg tiêm tĩnh mạch, liều kế tiếp được dựa trên đáp ứng lâm sàng. Các đáp ứng không điển hình về huyết áp và nhịp tim đã được báo cáo với các tác dụng giống cholin khác khi dùng phối hợp với chất chống tiết cholin bậc bốn như *glycopyrrolat*.

Chưa biết được donepezil hydroclorid và/hoặc các sản phẩm chuyển hóa của nó có thể được thải trừ bằng thẩm tách hay không (thẩm phân máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu).

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 8 tháng 1 năm 2018

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (CL - KHCN)



ĐS. Lê Thanh Bình

TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy