

Nhân + HP.

398/158

LS1 17/02/2017

MẪU NHÃN DĂNG KÝ

Donepezil ODT 10 (dạng vỉ xé)

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)  
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh  
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145



Mẫu hộp

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 22/06/2017

Rx Thuốc bán theo đơn

DONEPEZIL ODT 10

Donepezil hydrochlorid (dạng Donepezil hydrochlorid monohydrat) 10 mg



HỘP 3 VỈ XÉ X 10 VIÊN NÉN PHÂN TÁN TRONG MIỆNG

DONEPEZIL ODT 10

Donepezil hydrochlorid (dạng Donepezil hydrochlorid monohydrat) 10 mg

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

THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :  
Donepezil hydrochlorid monohydrat tương đương Donepezil hydrochlorid 10 mg  
Tà được vỉa dè ..... 1 viên  
CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG, THẬN TRỌNG, TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC :  
Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

ĐẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.  
TIÊU CHUẨN : USP 39  
ĐƯỢC KÝ HIỆNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG  
ĐỂ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM

DONEPEZIL ODT 10

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

Rx Prescription only medicine

DONEPEZIL ODT 10

Donepezil hydrochloride (as Donepezil hydrochloride monohydrate) 10 mg



BOX OF 3 STRIPS X 10 ORODISPERSIBLE TABLETS

COMPOSITION : Each tablet contains :  
Donepezil hydrochloride monohydrate equivalent to Donepezil hydrochloride ..... 10 mg  
Excipients q.s. for ..... 1 tablet  
INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS, DOSAGE, ADMINISTRATION, PRECAUTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATION : See enclosed leaflet

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.  
SPECIFICATION : USP 39  
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE  
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

DONEPEZIL ODT 10

Manufactured by:  
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. (SaviPharm J.S.C)  
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận 1Z located in EPZ,  
Tân Thuận Đông Ward, Dist. 7, Ho Chi Minh City



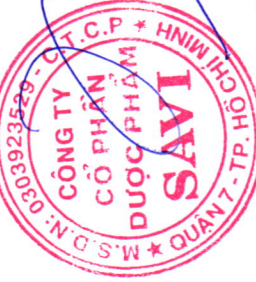
DONEPEZIL ODT 10

Donepezil hydrochloride (as Donepezil hydrochloride monohydrate) 10 mg

 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>
 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>
 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>
 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>
 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>
 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>
 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>
 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>
 TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI <b>SaviPharm J.S.C</b>	 SOCIAL RESPONSIBILITIES SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. <b>SaviPharm J.S.C</b>

Số lô SX :  
Hạn dùng :

TP. Hồ Chí Minh, ngày 22. tháng 12. năm 2016  
KT. Tổng Giám Đốc  
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

Mẫu vỉ



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaVipham J.S.C)  
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh  
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

# MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

## Donepezil ODT 10

### Mẫu hộp

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

DONEPEZIL ODT 10  
(dạng Donepezil hydrochlorid monohydrat) 10 mg

**R<sub>x</sub>** Thuốc bán theo đơn

## DONEPEZIL ODT 10

Donepezil hydrochlorid (dạng Donepezil hydrochlorid monohydrat) 10 mg

**SaVipham**  
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

**HỘP 3 VỈ x 10 VIÊN NÉN PHÂN TÁN TRONG MIỆNG**

---

**THÀNH PHẦN :** Mỗi viên chứa :  
Donepezil hydrochlorid monohydrat tương đương  
Donepezil hydrochlorid ..... 10 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

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

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

**TIÊU CHUẨN :** USP 39

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG  
TRƯỚC KHI DÙNG**

**ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM**

**DONEPEZIL ODT 10**

**SDK / Reg. No.:**

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

---

DONEPEZIL ODT 10  
(as Donepezil hydrochloride monohydrate) 10 mg

**R<sub>x</sub>** Prescription only medicine

## DONEPEZIL ODT 10

Donepezil hydrochloride (as Donepezil hydrochloride monohydrate) 10 mg

**SaVipham**  
SOCIAL RESPONSIBILITIES

**BOX OF 3 BLISTERS x 10 ORODISPERSIBLE TABLETS**

---

**COMPOSITION :** Each tablet contains :  
Donepezil hydrochloride monohydrate equivalent to  
Donepezil hydrochloride ..... 10 mg  
Excipients q.s. for ..... 1 tablet

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

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

**SPECIFICATION :** USP 39

**READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE**  
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

**DONEPEZIL ODT 10**

Manufactured by:  
**SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.**  
(SaVipham 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

### Mẫu vỉ

TP. Hồ Chí Minh, ngày 27 tháng 12 năm 2016  
KT. Tổng Giám Đốc  
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)

DS. NGUYỄN HỮU MINH

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc bán theo đơn

### DONEPEZIL ODT 10

#### THÀNH PHẦN

Donepezil hydroclorid monohydrat tương đương  
Donepezil hydroclorid ..... 10 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

(Manitol, crospovidon, silic dioxyd keo, aspartam, tinh dầu bạc hà, magnesi stearat)

#### DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng

#### DƯỢC LỰC HỌC

##### Dược lý và cơ chế tác dụng

Donepezil hydroclorid là chất ức chế chuyên biệt và có hồi phục acetylcholin esterase - 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 tệt 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 bằng 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%*	21%**
* 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 C<sup>14</sup> 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.



Handwritten signature in blue ink.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu:

Nồng độ donepezil hydroclorid cao nhất trong huyết tương đạt được khoảng 3 đến 4 giờ sau khi uống. Nồng độ thuốc 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-demethyl 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 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 C<sup>14</sup>, 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 C<sup>14</sup>, 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-demethyl donepezil (11% - là chất chuyển hóa duy nhất thể hiện hoạt tính tương tự với donepezil hydroclorid), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-demethyl donepezil (7%) và dạng liên hợp glucuronid của 5-O-demethyl 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 biến đổi 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 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<sub>max</sub>) trung bình khoảng 39%.

## CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

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

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

### Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Không phụ thuộc vào bữa ăn.

Đặt thuốc trên lưỡi cho viên rã ra rồi nuốt không cần nước hoặc uống với nước.

### Liều lượng:

- 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 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.

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

*Lưu ý: Đối với liều 5 mg/lần, nên sử dụng chế phẩm có hàm lượng phù hợp (DONEPEZIL ODT 5)*

- Suy thận và gan:

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.

- Trẻ em:

Donepezil không được dùng cho trẻ em.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

- Chống chỉ định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

- **Chung:** 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 - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, ICD 10 - *International Classification of Diseases*). Việc điều trị bằng donepezil 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 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 không thể đoán trước được. Dừng donepezil đối với bệnh nhân bị sa sút trí tuệ nặng, những loại sa sút trí tuệ khác hay những loại suy giảm trí nhớ khác (như giảm chức năng nhận thức liên quan tới tuổi) chưa được nghiên cứu.

- **Gây mê:** Donepezil 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 men cholinesterase có thể có các tác động cường 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.

- **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 anti-inflammatory 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.

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

- **Bệnh lý thần kinh:**

**Động kinh:** Các thuốc có tác dụng giống cholin được cho rằng 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 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 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 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:** Chưa có dữ liệu đối với bệnh nhân bị suy gan nặng.

- **Tá dược:** Thành phần manitol trong chế phẩm có thể gây nhuận tràng nhẹ. Thành phần aspartam trong chế phẩm là một nguồn cung cấp phenylalanin, do đó cần thận trọng khi dùng cho người bị phenylketon niệu.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy isoenzym 3A4 và một phần nhỏ của isoenzym 2D6, trong hệ thống cytochrom P<sub>450</sub> 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 rượu 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).

## TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

**Trường hợp 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.

Do đó 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.

**Trường hợp cho con bú**



Donepezil tiết vào sữa chuột. Chưa rõ có phải 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, ngủ gà, mệt mỏi và co cứng cơ có thể xảy ra, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hay khi tăng liều dùng donepezil hydroclorid nên cẩn thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

*Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc*

**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 ghi nhận nhiều hơn từng trường hợp riêng lẻ được liệt kê dưới đây, theo nhóm cơ quan hệ thống và theo tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $>1/100, <1/10$ ), ít gặp ( $>1/1.000, <1/100$ ), hiếm gặp ( $>1/10.000, <1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ).

Nhóm cơ quan hệ thống	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		Áo giác, kích động, hành vi hung hăng, 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		
Tổn thương và ngộ độc		Tai nạn			
* Khi điều tra nghiên cứu những bệnh nhân bị ngất hay động kinh, nên lưu tâm 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 DONEPEZIL ODT 10.

**QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ**

**Triệu chứng**

Việc dùng quá liều với chất ức chế cholinesterase có thể đưa đến con tiết acetylcholin đặc trưng bởi buồn nôn, ói mửa trầm trọng, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, chậm nhịp tim, huyết áp thấp, giảm hô hấp, đột quy 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 tách máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu).

**ĐÓNG GÓI:**

Hộp 3 vi x 10 viên

Hộp 3 vi xé x 10 viên

**BẢO QUẢN:**

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

**TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG:**

Tiêu chuẩn USP 39.

**HẠN DÙNG:**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRON VEN

*Để xa tầm tay của trẻ em.*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.*

Sản xuất tại:

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, Thành phố Hồ Chí Minh

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 28 tháng 12 năm 2016

**KT. Tổng Giám Đốc**

**Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)**



**ĐS. Nguyễn Hữu Minh**



**TU. CỤC TRƯỞNG**

**P. TRƯỞNG PHÒNG**

*Lỗ Minh Hùng*