

R_x–Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CLEAMINE 12

(Viên nén bao phim Galantamin 12 mg)

1. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Không dùng thuốc quá liều chỉ định

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng

Để xa tầm tay trẻ em

2. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim Cleamine 12 chứa:

Hoạt chất: Galantamin (dưới dạng Galantamin hydrobromid).....12 mg

Tá dược: Magnesi stearat, cellulose vi tinh thể, talc, tinh bột lúa mì, lactose monohydrat, tricalci phosphat, Opadry orange 00H53809 (*thành phần:* Propylen glycol (E1520), oxid sắt đỏ (E172), hypromellose, titan dioxit (E171), talc, sunset yellow aluminum lake).

3. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Mô tả hình thức: viên nén bao phim màu nâu cam, hình tròn, hai mặt lồi.

4. Chỉ định

Galantamin được chỉ định trong điều trị triệu chứng bệnh mất trí nhớ loại Alzheimer từ nhẹ đến trung bình.

5. Cách dùng, liều dùng

Người lớn/ Người cao tuổi

Galantamin được dùng 2 lần/ngày, tốt nhất là vào bữa sáng và bữa tối. Trong quá trình điều trị cần uống đủ nước.

Trước khi bắt đầu điều trị: Bệnh mất trí nhớ loại Alzheimer cần được chẩn đoán đầy đủ theo các hướng dẫn lâm sàng hiện tại.

Liều khởi đầu: Liều khởi đầu khuyến cáo là 8 mg/ngày (4 mg × 2 lần/ngày) trong vòng 4 tuần.

Liều duy trì: Cần thường xuyên đánh giá lại sự dung nạp thuốc và liều galantamin, tốt nhất là trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Sau đó, tác dụng lâm sàng của galantamin và khả năng điều trị trên bệnh nhân cần thường xuyên đánh giá lại theo hướng dẫn lâm sàng hiện tại. Điều trị duy trì có thể được tiếp tục miễn là thu được lợi ích lâm sàng tốt và bệnh nhân dung nạp thuốc tốt. Nên cân nhắc ngưng điều trị bằng galantamin khi có bằng chứng không còn hiệu quả điều trị hoặc bệnh nhân không dung nạp thuốc.

Liều duy trì ban đầu là 16 mg/ngày (8 mg × 2 lần/ngày) và bệnh nhân nên duy trì liều dùng 16 mg/ngày này trong vòng 4 tuần.

Nên cân nhắc tăng liều duy trì lên 24 mg/ngày (12 mg × 2 lần/ngày) ở từng bệnh nhân sau khi đánh giá thích hợp bao gồm đánh giá lợi ích lâm sàng và khả năng dung nạp.

Ở những bệnh nhân không thấy tăng đáp ứng hoặc không dung nạp liều 24 mg/ngày, nên cân nhắc giảm liều xuống 16 mg/ngày.

Không có hiệu ứng bật lại khi ngưng dùng thuốc đột ngột (ví dụ trong chuẩn bị cho phẫu thuật).

Trẻ em: Galantamin không được khuyến cáo dùng ở trẻ em.

Suy gan và suy thận: Nồng độ galantamin trong huyết thanh có thể bị tăng ở những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận mức độ trung bình đến nặng. Ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung

bình, dựa trên mô hình được động học, khuyến cáo bắt đầu bằng liều 4 mg một lần/ngày, tốt nhất là dùng vào buổi sáng, trong vòng ít nhất 4 tuần. Ở những bệnh nhân này, liều hàng ngày không nên vượt quá 8 mg/ngày. Ở những bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh lớn hơn 9), chống chỉ định dùng galantamin. Không yêu cầu hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ.

Đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 9 ml/phút không yêu cầu hiệu chỉnh liều. Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 9 ml/phút), chống chỉ định dùng galantamin.

Điều trị đồng thời: Ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4 (ví dụ như ketoconazol) có thể cân nhắc giảm liều.

Cách dùng: Dùng đường uống, 2 lần/ngày, tốt nhất là dùng với bữa sáng và bữa tối. Nên nuốt toàn bộ viên nén với nước và không được làm vỡ, nghiền hoặc nhai.

Trong quá trình điều trị cần uống đủ nước.

6. Chống chỉ định

Quá mẫn với galantamin hydrobromid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Do không có dữ liệu về việc dùng thuốc ở những bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh lớn hơn 9) và ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 9 ml/phút, chống chỉ định dùng galantamin ở những bệnh nhân này. Galantamin chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc cả suy gan và suy thận.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Phản ứng nghiêm trọng trên da: Phản ứng nghiêm trọng trên da (hội chứng Stevens-Johnson và mụn mủ ngoại ban cấp tính) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng galantamin. Thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc ngừng sử dụng galantamin khi bắt đầu xuất hiện ban da, trừ khi biết rõ rằng không liên quan đến thuốc này. Nếu dấu hiệu và triệu chứng cho thấy phản ứng nghiêm trọng trên da, không tiếp tục dùng thuốc và xem xét thay thế bằng liệu pháp khác.

Gây tê: Galantamin là một chất ức chế cholinesterase, có khả năng làm tăng các tác dụng ức chế thần kinh cơ của các chất ức chế thần kinh cơ loại succinylcholine hoặc tương tự trong quá trình gây tê.

Galantamin được chỉ định cho bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ loại Alzheimer từ nhẹ đến vừa. Lợi ích của galantamin ở những bệnh nhân mắc bệnh mất trí nhớ các loại khác hoặc các loại suy giảm trí nhớ khác chưa được chứng minh. Trong 2 thử nghiệm lâm sàng trong vòng 2 năm ở những bệnh nhân được gọi là suy giảm nhận thức nhẹ (suy giảm trí nhớ loại nhẹ hơn không đáp ứng các chỉ tiêu của chứng mất trí nhớ Alzheimer), galantamin không chứng minh được bất kỳ lợi ích này trong cả việc làm chậm sự suy giảm nhận thức hoặc giảm chuyển đổi lâm sàng sang mất trí nhớ. Tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng galantamin cao hơn ở nhóm giả dược: 14/1026 (1.4%) ở nhóm dùng galantamin và 3/1022 (0.3%) ở nhóm giả dược. Tử vong là do nhiều nguyên nhân. Khoảng một nửa số trường hợp tử vong ở nhóm dùng galantamin là do nhiều nguyên nhân mạch máu khác nhau (nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong đột ngột). Không rõ về sự liên quan của phát hiện này đối với điều trị chứng mất trí nhớ Alzheimer. Ở Bệnh Alzheimer, đã có những nghiên cứu kiểm soát có giả dược đối chứng, kéo dài chỉ sáu tháng, trong đó không có tăng tỷ lệ tử vong liên quan đến galantamin.

Chẩn đoán bệnh mất trí nhớ Alzheimer theo hướng dẫn lâm sàng hiện tại nên được đưa ra bởi bác sĩ đã có kinh nghiệm. Liệu pháp galantamin được tiến hành dưới sự giám sát của bác sĩ và chỉ nên được bắt đầu nếu có người chăm sóc, người sẽ thường xuyên theo dõi lượng thuốc bệnh nhân uống.

Bệnh nhân mắc chứng Alzheimer thường giảm cân. Điều trị với các thuốc ức chế cholinesterase, bao gồm galantamin có liên quan đến việc giảm cân ở những bệnh nhân này. Trong suốt quá trình điều trị, cần theo dõi cân nặng của bệnh nhân.

Giống như các thuốc cholinomimetic khác, cần thận trọng khi dùng galantamin trong những trường hợp sau:

Rối loạn tim mạch: Do tác dụng dược lý của thuốc, các cholinomimetic có thể có tác dụng tăng trương thần kinh đối giao cảm trên nhịp tim (ví dụ như nhịp tim chậm). Tác dụng này đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân mắc chứng nút xoang bệnh lý hoặc các rối loạn dẫn truyền tim thất khác hoặc ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc làm giảm đáng kể nhịp tim như digoxin và các thuốc chẹn beta hoặc đối với những bệnh nhân bị rối loạn điện giải như tăng kali máu hoặc giảm kali máu. Do đó cần thận trọng khi dùng galantamin cho những bệnh nhân mắc các bệnh tim mạch, ví dụ như ngay sau giai đoạn nhồi máu cơ tim, rung tâm nhĩ mới khởi phát, block tim độ 2 hoặc lớn hơn, đau thắt ngực thể không ổn định hoặc suy tim sung huyết, đặc biệt là NYHA nhóm III – IV.

Trong một nghiên cứu tổng hợp có kiểm soát có placebo đối chứng ở những bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ Alzheimer được điều trị với galantamin đã phát hiện tăng tỷ lệ mắc các tác dụng không mong muốn trên tim mạch nhất định.

Rối loạn đường tiêu hóa: Bệnh nhân có nguy cơ cao phát triển loét dạ dày, ví dụ như có tiền sử bệnh loét hoặc những người có xu hướng mắc các bệnh này, cần được theo dõi triệu chứng. Không khuyến cáo dùng galantamin ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn dạ dày – ruột hoặc bệnh nhân đang hồi phục sau phẫu thuật dạ dày – ruột.

Rối loạn hệ thần kinh: Các thuốc cholinomimetic có một số khả năng gây co giật. Tuy nhiên, co giật cũng có thể là biểu hiện của chứng Alzheimer. Trong các thử nghiệm lâm sàng không phát hiện tăng tỷ lệ co giật ở nhóm dùng galantamin so với nhóm giả dược. Trong một vài trường hợp hiếm, sự gia tăng cholinergic có thể làm các triệu chứng của bệnh Parkinson nặng thêm.

Trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp có kiểm soát có giả dược đối chứng ở những bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ Alzheimer được điều trị bằng galantamin, phát hiện các rối loạn mạch máu não ở tỷ lệ ít gặp. Do đó nên xem xét đến khả năng này khi dùng galantamin cho những bệnh nhân mắc bệnh mạch máu não.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Cần thận trọng khi kê đơn các thuốc cholinomimetic cho những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn hoặc các nhiễm khuẩn phổi hoạt động.

Rối loạn thận và tiết niệu: Không khuyến cáo dùng galantamin ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường tiểu hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

Phẫu thuật và thủ thuật y tế: Giống như các thuốc cholinomimetic khác, galantamin có khả năng làm tăng giãn cơ loại succinylcholin trong quá trình gây mê.

Sản phẩm thuốc có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm thuốc có chứa tinh bột lúa mì. Thuốc phù hợp cho những bệnh nhân mắc bệnh không dung nạp gluten. Bệnh nhân dị ứng với lúa mì (khác với bệnh không dung nạp gluten) không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm thuốc có chứa sunset yellow aluminum lake, có thể gây ra các phản ứng dị ứng.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai: Không có dữ liệu về dùng galantamin trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự giảm nhẹ sự phát triển của thai nhi và trẻ sơ sinh. Nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú: Không biết rõ liệu galantamin có bài tiết vào sữa mẹ không và không có nghiên cứu ở phụ nữ cho con bú. Do đó, phụ nữ dùng thuốc galantamin không nên cho con bú.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Galantamin có thể gây buồn ngủ và chóng mặt, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt trong tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

10. Tương tác, tương kỵ thuốc

Tương tác thuốc:

Tương tác dược lực học

Do cơ chế hoạt động của thuốc, galantamin không nên dùng đồng thời với các thuốc cholinomimetic khác. Galantamin có khả năng đối kháng với tác dụng của các thuốc kháng cholinergic. Giống như các thuốc cholinomimetic khác, có thể xảy ra tương tác dược lực học với các thuốc có thể làm giảm đáng kể nhịp tim như digoxin và các thuốc chẹn beta. Galantamin giống như các thuốc cholinomimetic khác, có khả năng làm tăng cường sự giãn cơ loại succinylcholin trong quá trình gây mê.

Tương tác dược động học

Nhiều con đường trao đổi chất và bài tiết qua thận có tham gia vào quá trình thải trừ galantamin. Dùng đồng thời galantamin với thức ăn làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của thuốc. Khuyến cáo dùng galantamin với thức ăn để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn của cholinergic.

Các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa của galantamin

Các nghiên cứu tương tác chính thức cho thấy sinh khả dụng của galantamin tăng khoảng 40% khi dùng đồng thời với paroxetin (một thuốc ức chế CYP2D6 mạnh) và tăng lần lượt 30% và 20% khi dùng đồng thời với ketoconazol và erythromycin (cả hai thuốc đều là chất ức chế CYP3A4). Do đó, khi bắt đầu điều trị với các thuốc ức chế CYP2D6 (ví dụ quinidin, paroxetin hoặc fluoxetin) hoặc các thuốc ức chế CYP3A4 (ví dụ ketoconazol hoặc ritonavir), tỷ lệ mắc các tác dụng phụ của cholinergic ở bệnh nhân tăng, chủ yếu là buồn nôn và nôn. Trong những trường hợp này, dựa trên khả năng dung nạp, có thể xem xét giảm liều galantamin.

Ảnh hưởng của galantamin trong chuyển hóa của các thuốc khác

Liều điều trị của galantamin (12 mg × 2 lần/ngày) không cho thấy tương tác trên dược động của digoxin và warafin.

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

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (tần suất > 5% và gấp đôi tần suất của nhóm placebo) là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, chán ăn, mệt mỏi, buồn ngủ, đau đầu và sút cân. Buồn nôn, nôn và chán ăn là các triệu chứng thường gặp nhất ở nữ giới.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp khác trong các thử nghiệm lâm sàng (tỷ lệ > 5% và lớn hơn ở nhóm placebo) là nhảm lẫn, trầm cảm, ngã, chấn thương, mất ngủ, viêm mũi và nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Hầu hết các tác dụng phụ đều xảy ra trong thời gian chuẩn độ liều. Buồn nôn và nôn là tác dụng phụ thường gặp nhất trong hầu hết các trường hợp kéo dài chưa đến một tuần và hầu hết các bệnh nhân chỉ mắc một đợt. Kể đơn các thuốc chống nôn và uống đủ nước có thể có tác dụng trong những trường hợp này.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo cơ quan và tần suất được định nghĩa như sau: Rất hay gặp (ADR ≥ 1/10), Hay gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), Hiếm gặp (1/10,000 ≤ ADR < 1/1000), Rất hiếm gặp (ADR < 1/10,000), Không rõ tần suất (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu hiện có).

Các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng và sau lưu hành

Hệ cơ quan	Rất hay gặp	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn		Mất nước
Rối loạn tâm		Nhảm lẫn		Ảo giác thị giác

thần		Trầm cảm		Ảo giác thính giác
Rối loạn hệ thần kinh		Ngất Chóng mặt Run rẩy Đau đầu Buồn ngủ Hôn mê	Chứng khó đọc Chứng ngủ nhiều Động kinh*	
Rối loạn mắt			Nhìn mờ	
Rối loạn tai và trong tai			Ủ tai	
Rối loạn tim		Nhịp tim chậm	Ngoại tâm thu từ trên thất Block nhĩ thất độ 1 Nhịp tim chậm xoang Đánh trống ngực	Block nhĩ thất hoàn toàn
Rối loạn mạch máu		Tăng huyết áp	Hạ huyết áp Đỏ bừng	
Rối loạn đường tiêu hóa	Buồn nôn Nôn	Đau bụng Đau bụng trên Tiêu chảy Khó tiêu Khó chịu ở bụng	Nôn khan	
Rối loạn gan				Viêm gan
Rối loạn da và dưới da			Tăng tiết mồ hôi	Hội chứng Steven-Johnson Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính Ban đỏ đa dạng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Chuột rút cơ	Yếu cơ	
Rối loạn chung và tại chỗ		Suy nhược Mệt mỏi Khó chịu		
Khảo sát		Giảm cân	Tăng enzym gan	
Chấn thương, độc và các biến chứng thủ thuật		Ngã Rách da		

*Tác dụng được báo cáo với các thuốc chống trầm cảm ức chế acetylcholinesterase bao gồm co giật/động kinh.

12. Quá liều và cách xử trí

Quá liều: Dấu hiệu và triệu chứng của quá liều ở galantamin được dự đoán tương tự như ở các thuốc cholinomimetic khác. Các tác dụng này thường liên quan đến hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh giao cảm và đầu mối thần kinh cơ. Ngoài yếu cơ và bó cơ, có thể phát triển một số hoặc tất cả các dấu hiệu của cơn cường phó giao cảm: buồn nôn và nôn nặng, co thắt dạ dày – ruột, tăng chảy nước bọt, tăng chảy nước mắt, đi tiểu, đại tiện, đỏ mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co giật. Tăng yếu cơ cùng với tăng tiết khí quản và co thắt phế quản có thể dẫn đến tắc đường thở nghiêm trọng.

Đã có những báo cáo sau lưu hành về xoắn đỉnh, kéo dài QT, nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và mất ý thức ngắn hạn liên quan đến quá liều galantamin do vô tình. Trong một trường hợp đã biết liều dùng, 4 viên nén 4 mg (tổng 32 mg galantamin) được uống vào một ngày.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều: Như trong mọi trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung. Trong những trường hợp nghiêm trọng, các thuốc kháng cholinergic như atropin có thể được dùng như một thuốc giải độc chung cho các thuốc cholinomimetic. Liều khởi đầu 0,5 mg hoặc 1 mg đường tĩnh mạch được khuyến cáo, các liều tiếp theo dựa trên đáp ứng của bệnh nhân.

Do các biện pháp xử lý quá liều được cập nhật liên tục, nên liên hệ với trung tâm kiểm soát chất độc để xác định các khuyến cáo mới nhất trong xử lý quá liều.

13. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: thuốc sử dụng trong điều trị triệu chứng rối loạn nhận thức.

Mã ATC: N06DA02.

Cơ chế tác dụng

Galantamin, một alkaloid bậc 3, là một chất ức chế chọn lọc, cạnh tranh và có thể đảo ngược của acetylcholinesterase. Ngoài ra, galantamin có thể thông qua liên kết với một vị trí allosteric của thụ thể, làm tăng cường hoạt động nội tại của acetylcholin trên các thụ thể nicotinic. Kết quả làm tăng hoạt động của hệ cholinergic liên quan đến đạt được cải thiện chức năng nhận thức ở những bệnh nhân mất trí nhớ loại Alzheimer.

Các nghiên cứu lâm sàng

Liều dùng có hiệu quả của galantamin trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát có giả được đối chứng với thời gian 5 – 6 tháng là 16, 24 và 32 mg/ngày. Trong số các liều này, liều dùng 16 và 24 mg/ngày được xác định có mối tương quan lợi ích – nguy cơ lớn nhất và là liều duy trì được khuyến cáo. Hiệu quả điều trị của galantamin được chứng minh bằng các phép đo đánh giá ba nhóm triệu chứng của bệnh và quy mô toàn cầu: ADAS-Cog (một phép đo nhận thức), ĐA và ADCS-ADL-Inventory (hoạt động chức năng cơ bản và chức năng sinh hoạt), Neuropsychiatric Inventory (thang đo lường các rối loạn hành vi) và CIBIC-plus (đánh giá toàn cầu của một bác sĩ độc lập dựa trên phỏng vấn lâm sàng với bệnh nhân và người chăm sóc).

Tổng hợp phân tích phân hồi dựa trên ít nhất 4/11 điểm cải thiện trong thang ADAS-Cog so với ban đầu và CIBIC-plus không thay đổi và được cải thiện (1 – 4) và điểm DAD/ADL không thay đổi và được cải thiện.

Điều trị	Ít nhất 4/11 điểm cải thiện trong thang ADAS-Cog so với ban đầu và CIBIC-plus không thay đổi và được cải thiện (1 – 4)							
	Thay đổi DAD ≥ 0 GAL-USA-1 và GAL-INT-1 (tháng thứ 6)				Thay đổi ADCS/ADL-Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Tháng thứ 5)			
	n	Đáp ứng (r) n (%)	So sánh với nhóm giả được		n	Đáp ứng (r) n (%)	So sánh với nhóm giả được	
			Khoảng tin cây 95%	Giá trị p*			Khoảng tin cây 95%	Giá trị p*
Ý định điều trị								
Giả được	42 2	21 (5,0)	-	-	27 3	18 (6,6)	-	-
Liều 16 mg/ngày	-	-	-	-	26 6	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Liều 24 mg/ngày	42 4	60 (14,2)	9,2 (5,13)	<0,001	26 2	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
Quan sát lần cuối được tiến hành								
Giả được	41	23 (5,6)	-	-	26	17 (6,5)	-	-

	2				1			
Liều 16 mg/ngày	-	-	-	-	25 3	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Liều 24 mg/ngày	39 9	58 (14,5)	8,9 (5,13)	<0,001	25 3	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001
* kiểm tra CMH khác biệt so với nhóm giả dược								

Bệnh mất trí nhớ do mạch máu não hoặc bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer và bệnh mạch máu não đồng thời

Kết quả của một thử nghiệm mù đôi có kiểm soát có giả dược đối chứng kéo dài 26 tuần, trong đó bệnh nhân mắc bệnh mất trí nhớ do mạch máu não và bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer và bệnh mạch máu não đồng thời ("mất trí nhớ hỗn hợp") được đưa vào, cho thấy tác dụng điều trị triệu chứng của galantamin được duy trì ở những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer và bệnh mạch máu não đồng thời. Trong một phân tích nhóm post-hoc, hiệu quả của thuốc không có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân chỉ mắc bệnh mất trí nhớ.

Trong một nghiên cứu có kiểm soát có giả dược đối chứng lần 2 kéo dài 26 tuần ở những bệnh nhân có thể mắc bệnh trí nhớ, không chứng minh được lợi ích trên lâm sàng của điều trị bằng galantamin.

14. Đặc tính dược động học

Dược động học của galantamin tuyến tính trong khoảng liều 8 – 32 mg/ngày.

Hấp thu và phân bố:

Galantamin được hấp thu nhanh chóng, T_{max} khoảng 1 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của galantamin khoảng 90%. Thức ăn không ảnh hưởng đến AUC nhưng làm C_{max} giảm khoảng 25% và T_{max} chậm khoảng 1,5 giờ. Thể tích phân bố trung bình của galantamin là 175L.

Galantamin gắn với protein huyết tương 18% ở nồng độ tương đương về mặt điều trị. Trong máu tổng thể, galantamin phân bố chính vào tế bào máu (52,7%). Tỷ lệ nồng độ trong máu/huyết tương là 1,2.

Chuyển hóa và thải trừ:

Galantamin bị chuyển hóa bởi enzym cytochrom P450 ở gan, glucuronide hóa và thải trừ dạng không đổi qua phân. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy cytochrom CYP2D6 và CYP3A4 là cytochrom P450 isoenzym chính liên quan sự chuyển hóa galantamin, và chất ức chế của cả hai đường chuyển hóa làm tăng nhẹ sinh khả dụng đường uống của galantamin. Sự O-demethyl hóa, trung gian bởi CYP2D6 ở người chuyển hóa mạnh CYP2D6 nhiều hơn là ở người chuyển hóa kém. Tuy nhiên, trong huyết tương của người chuyển hóa mạnh và kém, galantamin dạng không đổi và chất liên hợp glucuronide chiếm hầu hết.

Trong các nghiên cứu dùng đường uống, ^3H -galantamin, galantamin dạng không đổi và chất liên hợp glucuronide chiếm phần lớn trong huyết tương ở người chuyển hóa CYP2D6 mạnh và kém. 8 giờ sau khi uống, galantamin dạng không đổi chiếm 39 - 77% tổng phóng xạ trong huyết tương, và galantamin glucuronide chiếm 14 - 24%. Sau 7 ngày, 93 - 99% chất phóng xạ được tìm thấy với khoảng 95% trong nước tiểu và 5% trong phân. Tổng lượng galantamin dạng không đổi tìm thấy trong nước tiểu trung bình là 32% liều và galantamin glucuronid là 12%.

Sau khi dùng đường uống hoặc tĩnh mạch, khoảng 20% liều được thải trừ dạng galantamin không đổi trong nước tiểu trong 24 giờ, thể hiện độ thanh thải qua thận là 65 ml/phút, khoảng 20 - 25% tổng độ thanh thải huyết tương (300 ml/phút). Galantamin có thời gian bán thải cuối là khoảng 7 giờ.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ở người bị Alzheimer cho thấy nồng độ galantamin cao hơn 30 - 40% ở những bệnh nhân này so với người trẻ khỏe mạnh.

Giới tính và chủng tộc: Một phân tích dược động học dân số (trên 539 nam giới và 550 phụ nữ) cho thấy độ thanh thải của galantamin ở phụ nữ thấp hơn 20% so với nam giới (có thể giải thích

do cân nặng thấp hơn) và chủng tộc ($n = 1029$ người da trắng, 24 người da đen, 13 người châu Á và 23 khác) không ảnh hưởng độ thanh thải của galantamin.

Suy gan: Sau 1 liều đơn 4 mg galantamin dạng viên nén, dược động học của galantamin ở người suy gan nhẹ ($n = 8$, Child-Pugh 5 – 6) là tương đương với người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy gan trung bình ($n = 8$, Child-Pugh 7 – 9), độ thanh thải galantamin giảm khoảng 25% so với người tình nguyện bình thường. Nồng độ galantamin được cho là tăng lên khi tăng mức độ suy gan.

Suy thận: Sau 1 liều đơn 8 mg galantamin dạng viên nén, AUC tăng 37% và 67% tương ứng ở người suy gan trung bình và nặng so với người tình nguyện bình thường.

Người chuyển hóa CYP2D6 kém: Khoảng 7% dân số có gen mà hoạt động của isozyme CYP2D6 bị giảm. Những người này được gọi là chuyển hóa kém. Sau liều đơn 4 mg hoặc 8 mg galantamin, người chuyển hóa CYP2D6 kém có thấy C_{max} tương đương và AUC_{∞} tăng 35% galantamin dạng không đổi so với người chuyển hóa mạnh.

Tổng 356 người bị Alzheimer tham gia vào 2 nghiên cứu pha 3 được định kiểu gen liên quan đến CYP2D6 ($n = 210$ người chuyển hóa mạnh dị hợp tử, 126 người chuyển hóa mạnh đồng hợp tử và 20 người chuyển hóa kém). Phân tích dược động học dân số cho thấy độ thanh thải trung vị tăng lên 25% ở người chuyển hóa kém so với người chuyển hóa mạnh. Không cần phải chỉnh liều ở các bệnh nhân được xác định là chuyển hóa kém do liều dùng được cá nhân hóa đến có thể dung nạp được.

15. Quy cách đóng gói: Hộp 4 vi $\times$ 14 viên.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất.

17. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

Sofarimex – Indústria Química e Farmacêutica, S.A. (Fab.)

Địa chỉ: Avenida das Indústrias – Alto de Colaride – Agualva, 2735-213 Cacém, Portugal (Bồ Đào Nha)

