



Rx- Thuốc kê đơn

Galantamin 4mg/ml Oral Solution **Dung dịch uống Galantamin 4mg/ml**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần được chất:

Mỗi ml dung dịch có chứa galantamin (dưới dạng hydrobromid)... 4 mg

Thành phần tá dược: Methyl parahydroxybenzoat, saccharin natri, natri hydroxid, nước tinh khiết, chất thơm mùi chanh.

DẠNG BẢO CHẾ: Dung dịch uống

Thuốc dưới dạng dung dịch trong, không màu, mùi thơm của chanh.

CHỈ ĐỊNH:

Galantamin được chỉ định để điều trị triệu chứng mất trí nhớ loại Alzheimer từ nhẹ đến nặng vừa.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn/ người già

Trước khi bắt đầu điều trị: Phải thực hiện việc khám và chẩn đoán bệnh mất trí nhớ Alzheimer đầy đủ theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành.

Liều khởi đầu: Liều khởi đầu nên là 8 mg/ngày (4 mg, hai lần mỗi ngày) trong 4 tuần.

Liều duy trì: Nên thường xuyên đánh giá lại sự dung nạp và liều dùng galantamin theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành, tốt nhất là trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Có thể tiếp tục điều trị duy trì kéo dài nếu điều trị mang lại lợi ích và bệnh nhân dung nạp được với galantamin.

Nên xem xét ngừng sử dụng galantamin nếu có bằng chứng cho thấy thuốc không có hiệu quả điều trị nữa hoặc bệnh nhân không chịu đựng được. Liều duy trì ban đầu là 16 mg/ngày (8 mg, hai lần mỗi ngày) và bệnh nhân nên dùng ở mức liều duy trì này trong ít nhất 4 tuần.

Có thể xem xét tăng liều duy trì tới 24 mg/ngày (12 mg, hai lần mỗi ngày) trên cơ sở đánh giá bệnh nhân một cách đầy đủ cả về lợi ích lâm sàng và khả năng dung nạp.

Những bệnh nhân không có biểu hiện tăng đáp ứng hoặc không dung nạp mức liều 24 mg/ngày, nên giảm liều xuống 16 mg/ngày.

Ngừng điều trị: Không có ảnh hưởng ngược trở lại sau khi ngừng điều trị đột ngột (ví dụ: để chuẩn bị cho phẫu thuật)

Với các đối tượng đặc biệt

Suy thận: Nồng độ Galantamin trong huyết tương có thể tăng ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng. Với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 9 ml/phút, không cần điều chỉnh liều. Bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 9 ml/phút), chống chỉ định dùng galantamin.

Suy gan: Nồng độ Galantamin trong huyết tương có thể tăng ở bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng. Những bệnh nhân có chức năng gan bị suy giảm vừa phải (điểm Child-Pugh từ 7-9), dựa trên mô hình dược động học, nên dùng liều khởi đầu với 4 mg một lần mỗi ngày, tốt nhất là uống vào buổi sáng trong ít nhất 1 tuần. Sau đó, bệnh nhân nên dùng liều 4 mg hai lần mỗi ngày trong ít nhất 4 tuần. Với những bệnh nhân này, liều hàng ngày không được vượt quá 8 mg hai lần mỗi ngày.

Bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh cao hơn 9), chống chỉ định dùng galantamin.



Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ.

Điều trị đồng thời: Cần nhắc giảm liều cho những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4 mạnh.

Trẻ em: Không sử dụng galantamin cho trẻ em.

Cách dùng: Uống thuốc hai lần mỗi ngày, tốt nhất là vào bữa ăn sáng và tối. Đảm bảo cung cấp lượng chất lỏng đầy đủ trong quá trình điều trị

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định dùng thuốc này trong các trường hợp sau:

Quá mẫn cảm với galantamin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào có trong thuốc.

Bệnh nhân bị bệnh gan nặng (điểm số Child-Pugh lớn hơn 9) và suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 9 ml/phút)

Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan và thận đáng kể.

Trẻ em

THẬN TRỌNG

Các chứng mất trí khác không phải chứng mất trí nhớ Alzheimer

Galantamin được chỉ định cho bệnh nhân mắc chứng mất trí Alzheimer từ nhẹ đến vừa. Lợi ích của galantamin trên những bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ hoặc các loại suy giảm trí nhớ khác chưa được chứng minh. Trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài 2 năm ở những người được gọi là suy giảm nhận thức nhẹ (loại suy giảm trí nhớ nhẹ hơn không đáp ứng các tiêu chí của chứng mất trí Alzheimer), liệu pháp galantamin không nhận thấy bất kỳ lợi ích nào trong việc làm chậm suy giảm nhận thức hoặc giảm chuyển đổi lâm sàng sang chứng mất trí nhớ. Tỷ lệ tử vong ở nhóm galantamin (14/1026 - 1,4%) cao hơn đáng kể so với nhóm giả dược (3/1022 - 0,3%). Những trường hợp tử vong có thể do nhiều nguyên nhân. Khoảng một nửa số ca tử vong do galantamin có liên quan tới bệnh tim mạch (nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong đột ngột). Sự liên quan của trường hợp này đối với việc điều trị bệnh nhân mắc chứng mất trí Alzheimer vẫn chưa được biết. Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược dài hạn, ngẫu nhiên trên 2045 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer nhẹ đến trung bình, tỷ lệ tử vong không tăng trong nhóm dùng galantamin. Tỷ lệ tử vong ở nhóm giả dược (5,5%) cao hơn đáng kể so với nhóm galantamin (3,2%).

Nên thực hiện chẩn đoán bệnh mất trí nhớ Alzheimer theo hướng dẫn hiện hành bởi bác sĩ có kinh nghiệm. Điều trị bằng galantamin cần thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ và chỉ nên bắt đầu nếu có người chăm sóc, thường xuyên theo dõi lượng thuốc dùng hàng ngày của bệnh nhân.

Phản ứng da nghiêm trọng: Phản ứng da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson và ngoại ban có mụn mủ cấp) đã thấy báo cáo ở những bệnh nhân dùng galantamin. Cần thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu phản ứng da nghiêm trọng, và ngừng sử dụng galantamin ngay khi thấy xuất hiện phồng rộp trên da.

Theo dõi cân nặng: Bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer thường bị giảm cân. Điều trị bằng thuốc ức chế cholinesterase, kể cả galantamin có liên quan đến giảm cân ở những bệnh nhân này. Trong quá trình trị liệu, cần theo dõi cân nặng của bệnh nhân.

Nhưng trường hợp cần thận trọng: Thận trọng khi sử dụng galantamin cho các trường hợp sau:

Rối loạn tim: Do tác dụng dược lý, các chất có tác dụng giống cholin (cholinomimetic) có thể gây tăng trương lực thần kinh đối giao cảm đối với nhịp tim (ví dụ nhịp tim chậm). Sự tác động này đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân bị 'hội chứng suy nút xoang' (sick sinus syndrome) hoặc các rối loạn dẫn truyền tim thất khác hoặc ở những người sử dụng các thuốc làm giảm đáng kể nhịp tim, chẳng hạn như digoxin và thuốc chẹn beta hoặc bệnh nhân bị rối loạn điện giải (ví dụ tăng kali máu, hạ kali máu). Do đó, cần thận trọng khi dùng galantamin cho bệnh nhân mắc các bệnh tim mạch, ví dụ: ngay sau giai đoạn nhồi máu cơ tim, rung tâm nhĩ mới khởi phát, block tim



mức độ hai hoặc cao hơn, đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim sung huyết, đặc biệt là nhóm III – IV theo phân loại của Hiệp hội tim học New York.

Trong một phân tích tổng hợp các nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân sa sút trí nhớ Alzheimer điều trị bằng galantamin, đã thấy tăng tỷ lệ gặp các biến cố bất lợi trên tim mạch.

Rối loạn tiêu hóa: Bệnh nhân có nguy cơ tăng loét dạ dày tá tràng, ví dụ: người có tiền sử loét dạ dày hoặc những người có xu hướng mắc các bệnh này, kể cả trường hợp đang dùng đồng thời các thuốc chống viêm phi steroid, nên được theo dõi các triệu chứng. Việc sử dụng galantamin không được khuyến khích cho những bệnh nhân bị tắc dạ dày-ruột hoặc mới hồi phục sau phẫu thuật đường tiêu hóa.

Rối loạn hệ thần kinh: Đã thấy báo cáo động kinh ở bệnh nhân dùng galantamin. Phản ứng co giật cũng có thể là biểu hiện của bệnh Alzheimer. Một số trường hợp hiếm gặp tăng trương lực tác động kiểu cholin có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng bệnh Parkinson.

Trong một phân tích tổng hợp các nghiên cứu có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ Alzheimer, đã điều trị bằng galantamin ít gặp các biến cố mạch máu não. Tuy nhiên, điều này nên được cân nhắc khi dùng galantamin cho bệnh nhân mắc bệnh mạch máu não.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Cần thận khi kê đơn thuốc này cho bệnh nhân có tiền sử hen suyễn nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn hoặc nhiễm trùng phổi thể hoạt động (ví dụ như viêm phổi).

Rối loạn thận và tiết niệu: Việc sử dụng galantamin không được khuyến khích cho những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường tiểu hoặc hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

Thủ thuật và phẫu thuật: Galantamin là một thuốc có tác dụng giống cholin nên có thể gây tăng quá mức sự giãn cơ theo kiểu succinylcholin trong quá trình gây mê, đặc biệt là trong trường hợp thiếu pseudocholinesterase.

Cảnh báo do tá dược: Dung dịch uống Galantamin có chứa methyl parahydroxybenzoat, có thể gây phản ứng dị ứng (có thể phản ứng chậm).

DÙNG THUỐC CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ PHỤ NỮ NUÔI CON BÚ

Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng galantamin cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính trên sinh sản. Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ có thai.

Chưa biết liệu galantamin có bài tiết qua sữa mẹ không và chưa có nghiên cứu dùng thuốc cho bà mẹ đang nuôi con bú. Do vậy, phụ nữ đang dùng galantamin thì không nên cho con bú.

Ảnh hưởng của galantamin trên khả năng sinh sản của người chưa được đánh giá.

DÙNG THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Galantamin có ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa phải đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Các triệu chứng bao gồm chóng mặt và buồn ngủ, đặc biệt là trong những tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị. Do vậy, không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

Do cơ chế hoạt động của thuốc, không nên dùng đồng thời galantamin với các thuốc có tác dụng giống cholin khác (như ambenonium, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin hoặc pilocarpin dùng đường tiêm). Galantamin có khả năng đối kháng với tác dụng của các thuốc kháng cholinergic. Nguy cơ ảnh hưởng này của galantamin có thể bị trầm trọng hơn nếu thuốc kháng cholinergic như atropin bị dùng đột ngột. Theo dự đoán, các thuốc có tác dụng giống cholin có thể tương tác dược lực học với các thuốc làm giảm đáng kể nhịp tim như digoxin, thuốc chẹn beta, một số chất ức chế kênh calci và amiodaron. Thận trọng với các thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh. Trong những trường hợp như vậy, nên xem xét điện tâm đồ (ECG).



Galantamin là một thuốc có tác dụng giống cholin nên có thể gây tăng quá mức sự giãn cơ theo kiểu succinylcholin trong quá trình gây mê, đặc biệt là trong trường hợp thiếu hụt pseudocholinesterase.

Tương tác dược động học

Nhiều con đường chuyển hóa và bài tiết qua thận liên quan đến việc thải trừ galantamin. Khả năng ít có tương tác liên quan tới lâm sàng. Tuy nhiên, tương tác đáng kể có thể liên quan đến lâm sàng có thể gặp trong một số trường hợp cá biệt.

Sử dụng thuốc đồng thời với thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu của galantamin nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Nên uống Galantamin cùng với bữa ăn để hạn chế tác dụng phụ của thuốc.

Các thuốc khác ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của galantamin:

Các nghiên cứu tương tác thuốc chính thức cho thấy tăng sinh khả dụng của galantamin khoảng 40% khi dùng đồng thời với paroxetin (chất ức chế CYP2D6 mạnh) và 30% hoặc 12% khi điều trị đồng thời với ketoconazole hoặc erythromycin (cả hai là chất ức chế CYP3A4). Do đó, khi bắt đầu điều trị với các thuốc ức chế mạnh CYP2D6 (ví dụ quinidin, paroxetin hoặc fluoxetin) hoặc CYP3A4 (như ketoconazol hoặc ritonavir), bệnh nhân có thể gặp phải tình trạng tăng phản ứng bất lợi kiểu cholin. Trong những trường hợp này, nên xem xét giảm liều duy trì galantamin dựa trên khả năng dung nạp.

Memantin, một chất chất đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartat (NMDA), với liều 10 mg một lần mỗi ngày, dùng trong 2 ngày, sau đó là 10 mg hai lần một ngày trong 12 ngày, không có ảnh hưởng đến dược động học của galantamin ở trạng thái ổn định (dưới dạng viên nang Galantamin giải phóng kéo dài 16 mg một lần mỗi ngày).

Ảnh hưởng của galantamin tới sự chuyển hóa của các thuốc khác

Liều điều trị của galantamin 24mg/ngày không gây ảnh hưởng tới dược động học của digoxin mặc dù có thể xảy ra tương tác dược lực học (xem tương tác dược lực học).

Liều điều trị của galantamin 24 mg/ngày không gây ảnh hưởng tới dược động học và thời gian prothrombin của warfarin.

Do chưa có các nghiên cứu tương kỵ về hóa học của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với bất kỳ thuốc nào khác khi sử dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Bảng dưới đây là dữ liệu thu được với Galantamin từ 8 thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng với giả dược (N = 6502), có 5 thử nghiệm lâm sàng nhãn mở (N = 1454) và từ các báo cáo tự phát nhận được sau khi thuốc được lưu hành. Các phản ứng bất lợi thường gặp thấy báo cáo là buồn nôn (21%) và nôn (11%). Phản ứng xảy ra chủ yếu trong thời gian chuẩn độ liều, kéo dài dưới một tuần trong hầu hết các trường hợp và phần lớn bệnh nhân có một biến cố. Dùng thuốc chống nôn và đảm bảo lượng chất lỏng đầy đủ cho thấy hữu ích trong những trường hợp này.

Tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$); Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$); Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$).

Phân loại hệ cơ quan	Tần suất phản ứng bất lợi			
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch			Mẫn cảm	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Ăn không ngon	Mất nước	



Rối loạn tâm thần		Ảo giác, trầm cảm	Ảo giác ánh sáng và âm thanh.	
Rối loạn hệ thần kinh		Ngất, chóng mặt, rung mình, đau đầu, buồn ngủ, ngủ lịm	Dị cảm, ngủ lịm, cơn động kinh, loạn vị giác	
Rối loạn mắt			Nhìn mờ	
Rối loạn tai và thính giác			Ù tai	
Rối loạn tim		Chậm nhịp tim	Ngoại tâm thu từ trên thất, Block nhĩ thất mức độ 1, nhịp tim chậm xoang, đánh trống ngực.	
Rối loạn mạch		Tăng huyết áp	Hạ huyết áp, đỏ bừng mặt	
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn, Nôn	Đau bụng, đau bụng trên, ỉa chảy, khó tiêu, khó chịu ở bụng.	Nôn khan	
Rối loạn gan				Viêm gan
Rối loạn da và các mô dưới da			Tăng tiết mồ hôi	Hội chứng Stevens-Johnson, Ban đỏ đa dạng, ngoại ban da có mụn mủ.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Co thắt cơ	Yếu cơ	
Rối loạn nói chung		Mệt mỏi; suy nhược, khó chịu		
Đụng nhien cứu		Giảm cân	Tăng men gan	
Tổn thương, ngộ độc và khác		Ngã, có vết thương		

Chú ý: Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều đáng kể của galantamin được dự đoán là tương tự như quá liều của các thuốc giống cholin khác. Những tác động này thường liên quan đến hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh giao cảm và một số thần kinh cơ. Ngoài triệu chứng yếu cơ hoặc rung cơ cục bộ, một số hoặc tất cả các dấu hiệu của cholinergic đều có thể tăng lên: buồn nôn nặng, nôn mửa, co thắt đường tiêu hóa, chảy nước bọt, chảy nước mắt, tiểu tiện, đại tiện, đỏ mồ hôi, nhịp tim chậm, tụt huyết áp, co giật. Tăng sự yếu cơ cùng với quá mẫn khí quản và co thắt phế quản, có thể dẫn đến tổn thương đường thở nguy kịch.



Đã có báo cáo sau lưu hành trường hợp xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT, nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và mất ý thức gần liên quan đến vô tình dùng quá liều galantamin. Một trường hợp đã xảy ra dùng liều 8 viên 4 mg (tổng cộng 32 mg) uống trong một ngày.

Hai trường hợp khác vô tình dùng liều 32 mg (buồn nôn, nôn và khô miệng; buồn nôn, nôn và đau ngực dưới) và một trường hợp dùng liều 40 mg (nôn) phải nhập viện trong thời gian ngắn để quan sát với sự hồi phục hoàn toàn. Một bệnh nhân, được kê đơn 24 mg/ngày và có tiền sử ảo giác trong hai năm trước, đã dùng nhầm liều 24 mg, hai lần mỗi ngày trong 34 ngày và bị ảo giác phải nhập viện. Một bệnh nhân khác, được kê đơn 16 mg/ngày, do vô tình dùng liều 160 mg (40 ml dung dịch uống) và bị ra mồ hôi, nôn, nhịp tim chậm và ngất một giờ sau đó, phải điều trị tại bệnh viện. Các triệu chứng của bệnh nhân được hết trong vòng 24 giờ

Xử trí: Như trong mọi trường hợp quá liều, nên sử dụng các biện pháp hỗ trợ chung. Trường hợp nghiêm trọng, có thể sử dụng thuốc kháng cholinergic như atropin như một thuốc giải độc chung cho nhóm thuốc này. Nên dùng liều khởi đầu 0,5 đến 1,0 mg tiêm tĩnh mạch, với các liều tiếp theo dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Cần quản lý thường xuyên và tăng cường kiểm soát quá liều, nên liên hệ với một trung tâm chống độc để xác định các khuyến nghị mới nhất cho việc xử trí trường hợp quá liều.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống mất trí nhớ, mã ATC: N06DA04

Cơ chế hoạt động: Galantamin, một alkaloid bậc ba là một chất ức chế chọn lọc, cạnh tranh và có thể đảo ngược với acetylcholinesterase. Bên cạnh đó, galantamin còn có tác dụng tăng cường hoạt động nội tại của acetylcholin trên các thụ thể nicotinic, có thể thông qua liên kết với một vị trí dị lập thể của thụ thể. Kết quả làm tăng hoạt động trong hệ thống cholinergic liên quan đến chức năng nhận thức được cải thiện có thể đạt được ở những bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ loại Alzheimer

Các nghiên cứu lâm sàng

Liều dùng của galantamin có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược trong thời gian từ 5 đến 6 tháng là 16, 24 và 32 mg/ngày. Trong các liều này, 16 và 24 mg/ngày được xác định là có mối quan hệ lợi ích/rủi ro tốt nhất và được khuyến nghị là liều duy trì. Hiệu quả của galantamin đã được chứng minh bằng các biện pháp đánh giá kết hợp các triệu chứng chính của bệnh và quy mô toàn cầu: ADAS-Cog (một biện pháp dựa trên đánh giá sự nhận thức), DAD và ADCS-ADL-Inventory (đo lường cơ bản và các hoạt động công cụ của Cuộc sống hàng ngày), Neuropsychiatric Inventory (một thang đo lường các rối loạn hành vi) và CIBIC-plus (đánh giá toàn cầu bởi một bác sĩ độc lập dựa trên một cuộc phỏng vấn lâm sàng với bệnh nhân và người chăm sóc).

Phân tích phản hồi tổng hợp dựa trên cải thiện ít nhất 4 điểm trong ADAS-Cog/11 so với mức cơ bản và CIBIC-plus không thay đổi + đã cải thiện (1-4) và điểm DAD/ADL không thay đổi + đã cải thiện. Xem bảng dưới đây.

Nhóm điều trị	Cải thiện ít nhất 4 điểm so với mức cơ bản trong ADAS-Cog/11 và CIBIC-plus Không thay đổi + Được cải thiện							
	Thay đổi DAD ≥ 0 GAL-USA-1 và GAL-INT-1 (tháng 6)				Thay đổi ADCS/ADL Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (tháng 5)			
	N	n (%) đáp ứng	So với giả dược		N	n (%) đáp ứng	So với giả dược	
			Diff (95%CI)	p-value†			Diff (95%CI)	p-value†
Classical ITT [#]								
Giả dược	422	21 (5.0)	-	-	273	18 (6.6)	-	-
Gal 16 mg/ngày	-	-	-	-	266	39 (14.7)	8.1(3, 13)	0.003



Gal mg/ngày	24	424	60 (14.2)	9.2 (5, 13)	< 0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3, 14)	0.002
Truyền thống LOCF*									
Giả dược		412	23 (5.6)	-	-	261	17 (6.5)	-	-
Gal mg/ngày	16	-	-	-	-	253	36 (14.2)	7.7 (2, 13)	0.005
Gal mg/ngày	24	399	58 (14.5)	8.9 (5, 13)	< 0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4, 15)	0.001
* Gal: Galantamin									
# ITT: Dự định điều trị									
† CMH Thử khác so với giả dược.									
* LOCF: Last Observation Carried Forward.									

Chứng mất trí nhớ do mạch máu hoặc bệnh Alzheimer với bệnh mạch máu não

Kết quả của một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược trong 26 tuần, trong đó bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ do mạch máu và bệnh nhân đồng thời mắc bệnh Alzheimer và bệnh mạch máu não (bệnh mất trí nhớ hỗn hợp) đã được sử dụng, cho thấy hiệu quả triệu chứng của galantamin được duy trì ở bệnh nhân đồng thời bị bệnh Alzheimer và bệnh mạch máu não. Trong một phân tích phân nhóm post-hoc, đã quan sát thấy hiệu quả không thấy có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ của bệnh nhân chỉ mắc chứng mất trí nhớ mạch máu đơn thuần.

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược trong 26 tuần thứ hai ở những bệnh nhân mắc chứng mất trí nhớ có thể xảy ra, không thấy có lợi ích lâm sàng nào trong điều trị với galantamin.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Thuốc được hấp thu nhanh với giá trị t_{max} khoảng 1 giờ sau khi uống dạng viên và dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của galantamin cao tới 88,5 ± 5,4 %. Sự có mặt của thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu và giảm C_{max} khoảng 25%, nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (AUC).

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình là 175 L. Liên kết protein huyết tương thấp, khoảng 18%
Chuyển dạng sinh học: Khoảng 75% liều galantamin được thải trừ qua quá trình chuyển hóa. Các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng CYP2D6 có liên quan đến sự hình thành O-desmethygalantamin và CYP3A4 có liên quan đến sự hình thành N-oxide-galantamin. Không có sự khác nhau về mức bài tiết các chất chuyển hóa nhiều và ít bởi CYP2D6 tìm thấy trong nước tiểu và phân. Trong huyết tương, galantamin dạng không biến đổi và dạng glucuronid chiếm phần lớn. Không tìm thấy chất chuyển hóa nào có tác dụng của galantamin (norgalantamin, O-desmethygalantamin và O-desmethylnorgalantamin) ở dạng không kết hợp trong huyết tương sau khi dùng liều đơn. Đã phát hiện thấy norgalantamin trong huyết tương bệnh nhân sau dùng nhiều liều, nhưng không hơn 10% trường hợp. Các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng khả năng ức chế của galantamin đối với các dạng chính của cytochrom P450 ở người là rất thấp.

Nồng độ Galantamin trong huyết tương giảm theo cấp số nhân, với thời gian bán thải cuối cùng theo thứ tự 7-8 giờ ở những người khỏe mạnh. Độ thanh thải đường uống điển hình trong dân cư mục tiêu (target population) là khoảng 200 ml/phút với độ biến thiên giữa các cá thể là 30% so với dân cư phân tích. Bảy ngày sau một liều uống 4 mg ³H-galantamin, 90-97% lượng phóng xạ thu hồi được trong nước tiểu và 2,2 - 6,3% trong phân. Sau khi truyền tĩnh mạch và uống, 18-22% liều được bài tiết dưới dạng galantamin không đổi ở nước tiểu trong 24 giờ, với độ thanh thải của thận là 68,4 ± 22,0 ml/phút, chiếm 20-25% tổng lượng thanh thải trong huyết tương.

Tuyến tính theo liều

Sau khi uống lặp lại liều 12 và 16 mg galantamin hai lần mỗi ngày dưới dạng viên, nồng độ đỉnh và đáy trung bình trong huyết tương dao động trong khoảng 29-97 ng/ml và 42 - 137 ng/ml. Dược động học của galantamin là tuyến tính trong khoảng liều 4-16 mg hai lần mỗi ngày. Ở những bệnh

nhận dùng 12 hoặc 16 mg hai lần mỗi ngày, không thấy sự tích lũy của galantamin trong khoảng từ tháng thứ 2 đến 6.

Đặc điểm ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân cho thấy rằng nồng độ galantamin trong huyết tương ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer cao hơn 30 - 40% so với những người trẻ tuổi khỏe mạnh. Dựa trên phân tích dược động học, độ thanh thải ở đối tượng nữ thấp hơn 20% so với nam giới. Không có ảnh hưởng lớn của tuổi tác hoặc chủng tộc tới độ thanh thải galantamin. Độ thanh thải galantamin trong các chất chuyển hóa kém của CYP2D6 thấp hơn khoảng 25% so với các chất chuyển hóa nhiều, nhưng không thấy chuyển hóa 2 cách trong dân số khảo sát. Do đó, tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân không được coi là có liên quan tới lâm sàng trong quần thể dân số nói chung.

Quần thể đặc biệt

Người suy thận: Thải trừ galantamin giảm khi giảm độ thanh thải creatinin như đã thấy trong một nghiên cứu với các đối tượng bị suy giảm chức năng thận. So với bệnh nhân Alzheimer, nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong huyết tương không tăng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 9 ml/phút. Do đó, không có sự tăng các biến cố bất lợi và không cần điều chỉnh liều.

Suy gan: Dược động học của galantamin ở những đối tượng bị suy gan nhẹ (điểm số Child-Pugh từ 5 - 6) tương đương với ở người khỏe mạnh. Bệnh nhân bị suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh từ 7 - 9), AUC và thời gian bán thải của galantamin tăng khoảng 30%.

Tương quan dược động học/dược lực học

Không quan sát thấy mối tương quan rõ ràng giữa nồng độ trung bình trong huyết tương và các thông số hiệu quả (nghĩa là thay đổi ADAS-Cog11 và CIBIC-plus vào tháng thứ 6) trong các thử nghiệm pha III với chế độ liều 12 và 16 mg hai lần mỗi ngày.

Nồng độ trong huyết tương ở bệnh nhân bị ngất trong cùng mức như ở những bệnh nhân khác dùng cùng mức liều.

Tỷ lệ buồn nôn có tương quan với trường hợp có nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn.

TIÊU CHUẨN: TCCS

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô, mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Dùng thuốc trong vòng 90 ngày sau khi mở chai.
Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên nhãn

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 chai 100ml, kèm bơm phân liều chia vạch tới 0,1ml

Sản xuất bởi:

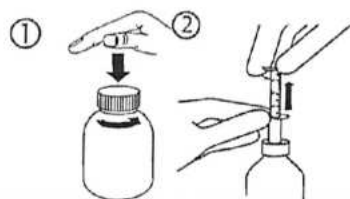
Syri Limited, t/a Thame Laboratories,
Unit 4, Bradfield Road,
Ruislip, HA4 0NU, Anh



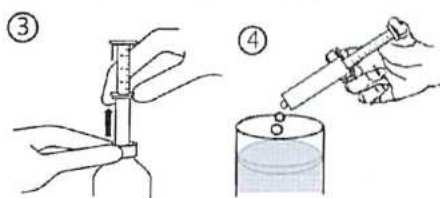
Hướng dẫn mở chai thuốc

Mở chai thuốc và sử dụng bơm phân liều:

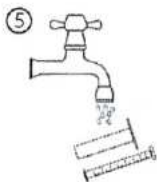
- Mở chai thuốc: Ấn nắp xuống và xoay ngược chiều kim đồng hồ (Hình 1).
- Lắp bơm phân liều vào chai và kéo piston đến vạch tương ứng với lượng thuốc (số ml) cần lấy theo kê đơn của thầy thuốc (Hình 2).



- Rút bơm ra khỏi chai (Hình 3). Bơm đầy hết thuốc vào một cốc sạch (không được có chứa tý rượu hay cồn nào) và uống hết ngay (Hình 4).



- Rửa bơm bằng nước và để ở nơi sạch cho khô (Hình 5).



Phần thuốc không dùng đến hoặc rác thải phải được xử lý và thải loại theo qui định.