



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

GLALUCID

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng - Để xa tầm tay trẻ em

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC: Mỗi 1 ml dung dịch chứa:

Thành phần dược chất:

Galantamin.....4 mg

(dưới dạng Galantamin hydrobromid)

Thành phần tá dược:

Sorbitol 70%, methylparaben, propylparaben, dinatri edetate, natri saccharin, đường kính, natri carboxymethyl cellulose, hương dâu, Ponceau 4R, ethanol 96%, nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ: Dung dịch uống.

Mô tả: Dung dịch trong, lỏng sánh, màu đỏ, thơm mùi dâu, vị ngọt.

CHỈ ĐỊNH:

Glalucid được chỉ định để điều trị chứng sa sút trí tuệ từ nhẹ đến trung bình trong bệnh Alzheimer.

CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG:

Liều dùng

Người lớn/người cao tuổi

Trước khi bắt đầu điều trị

Việc chẩn đoán loại sa sút trí tuệ có thể xảy ra với bệnh Alzheimer cần được xác nhận đầy đủ theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành.

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 8 mg/ngày (4 mg x 2 lần/ngày) trong 4 tuần.

Liều duy trì

Sự dung nạp và liều galantamin nên được đánh giá lại thường xuyên, tốt nhất là trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Sau đó, lợi ích lâm sàng của galantamin và khả năng dung nạp điều trị của bệnh nhân nên được đánh giá lại thường xuyên theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành. Có thể tiếp tục điều trị duy trì với điều kiện là có hiệu quả điều trị và bệnh nhân dung nạp được với điều trị bằng galantamin. Nên xem xét ngừng galantamin khi không còn bằng chứng về hiệu quả điều trị hoặc bệnh nhân không dung nạp được.

Liều duy trì ban đầu là 16 mg/ngày (8 mg x 2 lần/ngày) và bệnh nhân nên duy trì liều 16 mg/ngày trong ít nhất 4 tuần.

Tăng liều duy trì lên 24 mg/ngày (12 mg x 2 lần/ngày) phải được xem xét trên từng bệnh nhân, sau khi đánh giá thích hợp bao gồm đánh giá lợi ích lâm sàng và khả năng dung nạp.

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

Ngừng thuốc

Không có hiệu ứng dội ngược sau khi ngừng điều trị đột ngột (như chuẩn bị phẫu thuật).

Suy thận

Nồng độ galantamin trong huyết tương có thể tăng ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng.



Đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 9 ml/phút, không cần điều chỉnh liều.

Chống chỉ định dùng galantamin ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 9 ml/phút.

Suy gan

Nồng độ galantamin trong huyết tương có thể tăng ở bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan vừa phải (điểm Child-Pugh 7-9), dựa trên mô hình dược động học, khuyến cáo bắt đầu dùng liều 4 mg x 1 lần/ngày, tốt nhất là vào buổi sáng, trong ít nhất 1 tuần. Sau đó, bệnh nhân nên tiếp tục với liều 4 mg x 2 lần/ngày trong ít nhất 4 tuần. Ở những bệnh nhân này, liều hàng ngày không được vượt quá 8 mg x 2 lần/ngày.

Ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9), việc sử dụng galantamin bị chống chỉ định. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ.

Điều trị đồng thời

Ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4 mạnh, có thể cân nhắc giảm liều.

Trẻ em

Không có sử dụng liên quan đến galantamin ở trẻ em.

Cách dùng

Dung dịch uống Glalucid được dùng bằng đường uống, hai lần một ngày, tốt nhất là vào bữa ăn sáng và tối. Đảm bảo uống đủ nước trong quá trình điều trị.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần nào thuốc.

Do không có dữ liệu về việc sử dụng galantamin ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9) và độ thanh thải creatinin < 9 ml/phút), chống chỉ định galantamin ở những bệnh nhân này. Galantamin chống chỉ định ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan và thận đáng kể.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Các loại sa sút trí tuệ

Galantamin được chỉ định cho bệnh nhân bị sa sút trí tuệ nhẹ đến trung bình trong bệnh Alzheimer. Lợi ích của galantamin trên bệnh nhân bị sa sút trí tuệ loại khác hoặc các loại suy giảm trí nhớ khác chưa được chứng minh. Trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài hai năm trên người suy giảm nhận thức nhẹ (loại suy giảm trí nhớ nhẹ hơn không đáp ứng các tiêu chí của sa sút trí tuệ Alzheimer), liệu pháp galantamin không cho thấy bất kỳ lợi ích nào trong việc làm chậm sự suy giảm nhận thức hoặc giảm sự chuyển đổi lâm sàng thành sa sút trí tuệ. Tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng galantamin cao hơn đáng kể so với nhóm giả dược, 14/1026 (1,4%) bệnh nhân dùng galantamin và 3/1022 (0,3%) bệnh nhân dùng giả dược. Tử vong do nhiều nguyên nhân khác nhau. Khoảng một nửa số ca tử vong do galantamin xuất phát từ nguyên nhân mạch máu (nhồi máu cơ tim, đột quỵ và đột tử). Sự liên quan của phát hiện này đối với việc điều trị bệnh nhân sa sút trí tuệ Alzheimer còn chưa rõ.

Không thấy tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm galantamin trong một nghiên cứu kéo dài, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, trên 2045 bệnh nhân Alzheimer nhẹ đến trung bình. Tỷ lệ tử vong ở nhóm giả dược cao hơn đáng kể so với nhóm galantamin. Có 56/1021 (5,5%) tử vong ở nhóm dùng giả dược và 33/1024 (3,2%) tử vong ở nhóm dùng galantamin (khoảng tin cậy 95%, tỷ lệ nguy cơ là 0,58 [0,37; 0,89]; $p = 0,011$).

Chẩn đoán sa sút trí tuệ Alzheimer nên được thực hiện theo hướng dẫn hiện hành bởi bác sĩ có kinh nghiệm. Điều trị bằng galantamin nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ và

Chỉ nên bắt đầu nếu có người chăm sóc, người sẽ thường xuyên theo dõi việc uống thuốc của bệnh nhân.

Các phản ứng da nghiêm trọng

Các phản ứng da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng galantamin. Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu của phản ứng da nghiêm trọng và ngừng sử dụng galantamin khi xuất hiện ban da đầu tiên.

Theo dõi cân nặng

Bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer bị giảm cân. Điều trị bằng thuốc ức chế cholinesterase, bao gồm galantamin, đều có liên quan đến việc giảm cân ở những bệnh nhân này. Trong thời gian điều trị, nên theo dõi cân nặng của bệnh nhân.

Những trường hợp cần thận trọng

Cũng như các thuốc tác dụng giống cholin khác, nên thận trọng khi sử dụng galantamin trong những trường hợp sau:

Rối loạn tim

Do tác dụng dược lý, các thuốc tác dụng giống cholin có thể có tác dụng cường đối giao cảm trên nhịp tim (như nhịp tim chậm). Tác dụng này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân bị "hội chứng suy nút xoang" hoặc các rối loạn dẫn truyền trên thất hoặc ở bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc làm giảm nhịp tim đáng kể như digoxin và thuốc chẹn beta, hoặc bệnh nhân bị rối loạn điện giải chưa được điều chỉnh (như tăng kali huyết, hạ kali huyết).

Do đó, nên thận trọng khi dùng galantamin cho bệnh nhân tim mạch như giai đoạn ngay sau nhồi máu cơ tim, rung nhĩ mới khởi phát, block tim độ hai trở lên, cơn đau thắt ngực không ổn định, hoặc suy tim sung huyết, đặc biệt là NYHA nhóm III - IV.

Đã có báo cáo kéo dài khoảng QTc ở bệnh nhân dùng galantamin liều điều trị và xoắn đỉnh liên quan đến quá liều. Do đó, nên sử dụng galantamin thận trọng ở bệnh nhân có khoảng QTc kéo dài, bệnh nhân điều trị bằng thuốc ảnh hưởng đến khoảng QTc, hoặc ở bệnh nhân có bệnh tim liên quan hoặc rối loạn điện giải trước đó.

Trong một phân tích tổng hợp các nghiên cứu có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân sa sút trí tuệ Alzheimer điều trị bằng galantamin, đã thấy gia tăng tỷ lệ một số tác dụng bất lợi nhất định trên tim mạch.

Rối loạn tiêu hóa

Bệnh nhân tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa, như bệnh nhân có tiền sử bị loét hoặc có các yếu tố thuận lợi để gây loét bao gồm bệnh nhân đang sử dụng đồng thời thuốc chống viêm không steroid (NSAID), cần được theo dõi các triệu chứng. Không khuyến cáo sử dụng galantamin ở bệnh nhân bị tắc nghẽn đường tiêu hóa hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật tiêu hóa.

Rối loạn hệ thần kinh

Các cơn co giật đã được báo cáo với galantamin. Co giật cũng có thể là một biểu hiện của bệnh Alzheimer. Trong một số trường hợp hiếm gặp, sự gia tăng trương lực cholinergic có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng Parkinson. Trong một phân tích tổng hợp các nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân sa sút trí tuệ Alzheimer điều trị bằng galantamin, các biến cố mạch máu não ít gặp đã được quan sát. Điều này nên được xem xét khi sử dụng galantamin cho bệnh nhân mạch máu não.



**CÔNG TY
CỔ PHẦN**

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Thận trọng khi kê đơn các thuốc tác dụng giống cholin cho bệnh nhân có tiền sử hen suyễn nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn hoặc nhiễm trùng phổi hoạt động (như viêm phổi).

Rối loạn thân và tiết niệu

Không khuyến cáo sử dụng galantamin cho bệnh nhân bị tắc nghẽn đường niệu hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

Thủ thuật y tế và phẫu thuật

Galantamin, như thuốc tác dụng giống cholin có khả năng làm tăng giãn cơ kiểu succinylcholin khi gây mê, đặc biệt trong trường hợp thiếu men pseudocholinesterase.

Thuốc chứa sorbitol và parahydroxybenzoat

Thuốc này chứa sorbitol. Cần tính đến tác dụng phụ khi sử dụng đồng thời với sản phẩm có chứa sorbitol (hoặc fructose) và lượng sorbitol (hoặc fructose) trong chế độ ăn. Bệnh nhân không dung nạp fructose di truyền (HFI) không nên dùng thuốc này.

Methylparahydroxybenzoat và propylparahydroxybenzoat có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai:

Đối với galantamin, không có dữ liệu lâm sàng về tiếp xúc với thuốc trong thời kỳ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Cần thận trọng khi kê đơn thuốc cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú:

Hiện chưa rõ liệu galantamin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không và chưa có nghiên cứu nào trên phụ nữ cho con bú. Do đó, phụ nữ dùng galantamin không nên cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Galantamin có ảnh hưởng nhỏ đến trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các triệu chứng gồm chóng mặt và buồn ngủ, đặc biệt trong những tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Tương tác dược lực học

Do cơ chế tác dụng, không nên dùng đồng thời galantamin với các thuốc tác dụng giống cholin khác (như ambenonium, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin hoặc pilocarpin dùng toàn thân). Galantamin có khả năng đối kháng với tác dụng của thuốc kháng cholinergic. Nếu dùng thuốc kháng cholinergic như atropin đột ngột, sẽ có nguy cơ làm tăng tác dụng của galantamin. Như dự kiến với thuốc tác dụng giống cholin, có thể xảy ra tương tác dược lực học với các thuốc làm giảm đáng kể nhịp tim như digoxin, thuốc chẹn beta, một số thuốc chẹn kênh canxi và amiodaron. Cần thận trọng với các thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh. Trong những trường hợp như vậy, nên xem xét điện tâm đồ.

Galantamin, như thuốc tác dụng giống cholin, có khả năng gây giãn cơ mạnh kiểu succinylcholin trong khi gây mê, đặc biệt trong trường hợp thiếu men pseudocholinesterase.

Tương tác dược động học

Galantamin chuyển hóa qua nhiều con đường và được thải trừ qua thận.



Khả năng xảy ra tương tác liên quan lâm sàng là thấp. Tuy nhiên, sự xuất hiện các tương tác quan trọng có thể có liên quan lâm sàng trong các trường hợp riêng lẻ.

Dùng đồng thời với thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu galantamin nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Khuyến cáo dùng galantamin cùng với thức ăn để giảm thiểu tác dụng phụ cholinergic.

Các thuốc khác ảnh hưởng đến sự chuyển hóa galantamin

Các nghiên cứu tương tác thuốc chính thức cho thấy sinh khả dụng của galantamin tăng khoảng 40% khi dùng đồng thời với paroxetine (một thuốc ức chế CYP2D6 mạnh) và 30% và 12% khi dùng đồng thời với ketoconazol và erythromycin (cả hai thuốc ức chế CYP3A4). Do đó, trong thời gian bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế mạnh CYP2D6 (như quinidin, paroxetine hoặc fluoxetine) hoặc CYP3A4 (như ketoconazol hoặc ritonavir), tần suất phản ứng bất lợi cholinergic có thể tăng, chủ yếu là buồn nôn và nôn. Trong những trường hợp này, dựa trên khả năng dung nạp, có thể cân nhắc giảm liều duy trì galantamin.

Memantin, thuốc đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartat (NMDA), với liều 10 mg x 1 lần/ngày trong 2 ngày, sau đó là 10 mg x 2 lần/ngày trong 12 ngày, không ảnh hưởng đến dược động học của galantamin ở trạng thái ổn định.

Ảnh hưởng của galantamin đối với sự chuyển hóa của các thuốc khác

Liều điều trị của galantamin 24 mg/ngày không ảnh hưởng đến động học của digoxin, mặc dù có thể xảy ra các tương tác dược lực học.

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

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Bảng dưới đây phản ánh dữ liệu thu được với galantamin trong tám thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược (N = 6502), năm thử nghiệm lâm sàng nhãn mờ (N= 1454) và từ các báo cáo tự phát sau lưu hành. Phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp nhất là buồn nôn (21%) và nôn (11%). Các phản ứng này xảy ra chủ yếu trong thời gian điều chỉnh liều, kéo dài dưới một tuần trong hầu hết các trường hợp và đa số bệnh nhân chỉ bị một đợt. Kê đơn thuốc chống nôn và đảm bảo uống đủ nước có thể hữu ích trong những trường hợp này.

Ước tính tần suất như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10\ 000$).

Hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi Tần suất			
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Quá mẫn	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Giảm thèm ăn	Mất nước	
Rối loạn tâm thần		Ảo giác	Ảo giác thị giác	



		Trầm cảm	Ảo giác thính giác	
Rối loạn hệ thần kinh		Ngất Chóng mặt Run Nhức đầu Buồn ngủ Hôn mê	Dị cảm Loạn vị giác Buồn ngủ triền miên Co giật*	
Rối loạn mắt			Nhìn mờ	
Rối loạn tai và mê đạo			Ù tai	
Rối loạn tim		Rối loạn nhịp tim	Ngoại tâm thu trên thất Block nhĩ thất độ một Chậm nhịp xoang Đánh trống ngực	
Rối loạn mạch		Tăng huyết áp	Hạ huyết áp Đỏ bừng	
Rối loạn tiêu hóa	Nôn Buồn nôn	Đau bụng Đau bụng trên Tiêu chảy Khó tiêu Khó chịu ở bụng	Nôn ọc	
Rối loạn gan mật				Viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da			Tăng tiết mồ hôi	Hội chứng Stevens-Johnson; Ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính; Hồng ban đa dạng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Cơ cứng cơ	Yếu cơ	
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ		Mệt mỏi Suy nhược Khó chịu		
Cận lâm sàng		Sút cân	Tăng men gan	
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng		Té ngã Vết thương hở		



CẢNH BÁO: Các tác dụng liên quan đến nhóm được báo cáo với thuốc chống sa sút trí tuệ ức chế acetylcholinesterase gồm co giật/dộng kinh.

ĐƯỢC 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 việc sử dụng quá liều galantamin đáng kể được dự đoán là tương tự như quá liều các thuốc tác dụng giống cholin khác. Các tác dụng này thường liên quan đến hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh phó giao cảm và một số thần kinh cơ. Ngoài yếu cơ hoặc co cứng cơ, một số hoặc tất cả các dấu hiệu của con cường cholin có thể phát triển: buồn nôn nghiêm trọng, nôn, co thắt dạ dày-ruột, tiết nước bọt, chảy nước mắt, tiểu tiện, đại tiện, đổ mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, bất tỉnh và co giật. Tăng yếu cơ cùng với tăng tiết khí quản và co thắt phế quản, có thể dẫn đến tổn thương đường thở đe dọa tính mạng.

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

Hai trường hợp khác vô tình uống 32 mg (buồn nôn, nôn và khô miệng; buồn nôn, nôn và đau ngực vùng dưới xương ức) và một trường hợp uống 40 mg (buồn nôn) phải nhập viện trong thời gian ngắn để theo dõi và phục hồi hoàn toàn. Một bệnh nhân, được kê đơn 24 mg/ngày và có tiền sử ảo giác trong hai năm trước, đã uống nhầm 24 mg x 2 lần/ngày trong 34 ngày và xuất hiện ảo giác phải nhập viện. Một bệnh nhân khác, được kê đơn dịch uống 16 mg/ngày, đã vô tình uống 160 mg (40 ml) và bị đổ mồ hôi, nôn, nhịp tim chậm và gần như ngất một giờ sau đó, cần phải nhập viện điều trị. Các triệu chứng của bệnh nhân này đã được giải quyết trong vòng 24 giờ.

Cách xử trí:

Như trong bất kỳ trường hợp quá liều nào, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung. Trong những trường hợp nghiêm trọng, thuốc kháng cholinergic như atropin có thể được sử dụng như thuốc giải độc chung cho các thuốc tác dụng giống cholin. Liều khởi đầu được khuyến cáo từ 0,5 đến 1,0 mg tiêm tĩnh mạch, các liều tiếp theo dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Do các chiến lược xử trí quá liều liên tục phát triển, nên liên lạc với trung tâm kiểm soát độc chất để có những khuyến cáo mới nhất về cách xử trí quá liều.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống sa sút trí tuệ.

Mã ATC: N06DA04

Cơ chế tác dụng

Galantamin, một alkaloid bậc ba là chất ức chế chọn lọc, cạnh tranh và thuận nghịch của acetylcholinesterase. Ngoài ra, galantamin tăng cường hoạt động nội tại của acetylcholin trên các thụ thể nicotinic, có thể bằng cách gắn vào vị trí allosteric của thụ thể. Kết quả là tăng hoạt động trong hệ cholinergic, liên quan đến cải thiện chức năng nhận thức ở bệnh nhân sa sút trí tuệ loại Alzheimer.

Các nghiên cứu lâm sàng

Liều 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 đó, 16 và 24 mg/ngày được xác định là có mối quan hệ lợi ích/nguy cơ tốt nhất và là liều duy trì được khuyến nghị. Hiệu quả của galantamin đã được chứng minh bằng cách sử dụng các phép đo kết quả đánh giá ba phức hợp triệu chứng chính của bệnh và trên quy mô toàn cầu: ADAS-Cog (phương pháp đánh giá nhận thức dựa trên hiệu suất), DAD và ADCS-ADL-Inventory (đánh giá hoạt động cơ bản và vận hành công cụ hàng ngày), đánh giá tâm thần kinh (thang đo lường mức độ 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).

Sa sút trí tuệ mạch máu hoặc bệnh Alzheimer với bệnh mạch máu não

Kết quả từ một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần, bao gồm bệnh nhân sa sút trí tuệ mạch máu và bệnh nhân Alzheimer, đồng thời bị bệnh mạch máu não "sa sút trí tuệ hỗn hợp", cho thấy tác dụng điều trị triệu chứng của galantamin được duy trì ở bệnh nhân Alzheimer đồng thời bị bệnh mạch máu não. Trong một phân tích phân nhóm post-hoc, không thấy tác dụng có ý nghĩa thống kê trong phân nhóm bệnh nhân sa sút trí tuệ mạch máu đơn thuần.

Trong một thử nghiệm thứ hai có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần ở những bệnh nhân có khả năng sa sút trí tuệ mạch máu, không có lợi ích lâm sàng nào của việc điều trị bằng galantamin được chứng minh.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Galantamin là một hợp chất kiềm với hằng số ion hóa (pKa 8,2). Thuốc hơi thân nước và có hệ số phân tán (Log P) giữa n-octanol/dung dịch đệm (pH 12) là 1,09. Độ tan trong nước (pH 6) là 31 mg/ml. Galantamine có ba tâm bất đối xứng, dạng S, R, trong đó S là dạng tự nhiên. Galantamin được chuyển hóa một phần bởi các cytochrom, chủ yếu là CYP2D6 và CYP3A4. Một số chất chuyển hóa hình thành trong quá trình phân hủy galantamin đã được chứng minh là có hoạt tính *in vitro* nhưng không có vai trò trong *in vivo*.

Hấp thu

Cả dạng viên và dung dịch uống đều được hấp thu nhanh với t_{max} đạt được trong khoảng 1 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của galantamin cao, $88,5 \pm 5,4\%$. Thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu và làm giảm C_{max} khoảng 25%, mà không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (AUC).

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình là 175 L. Liên kết với protein huyết tương thấp 18%.

Chuyển hóa

Đến 75% liều galantamin được thải trừ qua quá trình chuyển hóa. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng CYP2D6 tham gia vào quá trình hình thành O-desmethylgalantamin và CYP3A4 tham gia vào quá trình hình thành N-oxid-galantamin. Mức độ thải trừ của tổng lượng hoạt tính phóng xạ trong nước tiểu và phân không khác nhau giữa người chuyển hóa CYP2D6 kém và rộng rãi. Trong huyết tương của người chuyển hóa kém và rộng rãi, galantamin dạng không đổi và dạng liên hợp glucuronid chiếm phần lớn hoạt tính phóng xạ của mẫu. Không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào của galantamin (norgalantamin, O-desmethylgalantamin và O-desmethyl-norgalantamin) có thể được phát hiện ở dạng không liên hợp trong huyết tương người chuyển hóa kém và rộng rãi sau khi liều đơn. Norgalantamin có thể được phát hiện trong huyết tương của bệnh nhân sau khi dùng đa liều, nhưng không quá 10% nồng độ



galantamin. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy khả năng ức chế của galantamin đối với các dạng chính của cytochrom P450 ở người là rất thấp.

Thải trừ

Nồng độ galantamin trong huyết tương giảm theo hàm mũ 2, với thời gian bán thải cuối cùng 7-8 giờ ở người khỏe mạnh. Độ thanh thải đường uống điển hình ở nhóm đích khoảng 200 ml/phút với độ biến thiên giữa các cá thể là 30% theo kết quả phân tích nhóm dân số. Bảy ngày sau khi uống liều đơn 4 mg ³H-galantamin, 90-97% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 2,2-6,3% trong phân. Sau khi truyền tĩnh mạch và uống, 18-22% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng galantamin không đổi trong 24 giờ, với độ thanh thải qua thận là $68,4 \pm 22$ ml/phút, chiếm 20-25% tổng độ thanh thải trong huyết tương.

Tuyến tính theo liều

Sau khi uống liều lặp lại 12 và 16 mg galantamin x 2 lần/ngày dưới dạng viên nén, nồng độ đáy và đỉnh trung bình trong huyết tương dao động trong khoảng 29-97 ng/ml và 42-137 ng/ml. Dược động học của galantamin tuyến tính trong khoảng liều 4-16 mg x 2 lần/ngày. Ở bệnh nhân dùng 12 hoặc 16 mg x 2 lần/ngày, không thấy tích lũy galantamin trong khoảng thời gian từ tháng thứ 2 đến tháng thứ 6.

Đặc tính trên bệnh nhân Alzheimer

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy nồng độ galantamin trong huyết tương ở bệnh nhân Alzheimer cao hơn 30-40% so với người trẻ khỏe mạnh. Dựa trên phân tích dược động học theo nhóm dân số, độ thanh thải ở nữ giới thấp hơn 20% so với nam giới. Không thấy ảnh hưởng nhiều của tuổi tác hoặc chủng tộc đối với độ thanh thải galantamin. Độ thanh thải galantamin ở người chuyển hóa kém CYP2D6 thấp hơn khoảng 25% so với người chuyển hóa rộng rãi, tuy nhiên không thấy hai phương thức chuyển hóa trong nhóm nghiên cứu. Do đó, nhìn chung tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân không được coi là có liên quan lâm sàng.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Sự thải trừ galantamin giảm khi độ thanh thải creatinin giảm như đã thấy trong một nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận. So với bệnh nhân Alzheimer, nồng độ đỉnh và đáy trong huyết tương không tăng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 9 ml/phút. Do đó, không có sự gia tăng các tác dụng bất lợi và không cần điều chỉnh liều.

Suy gan

Dược động học của galantamin ở người suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5-6) tương đương với người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7-9), AUC và thời gian bán thải của galantamin tăng khoảng 30%.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Không có mối tương quan rõ ràng giữa nồng độ trung bình trong huyết tương và các thông số hiệu quả (như thay đổi ADAS-Cog11 và CIBIC-plus ở tháng thứ 6) đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lớn ở giai đoạn III với chế độ liều 12 và 16 mg x 2 lần/ngày.

Nồng độ thuốc trong huyết tương ở bệnh nhân bị ngất nằm trong cùng khoảng với các bệnh nhân khác ở cùng liều.

Sự xuất hiện của buồn nôn được chứng minh là tương quan với nồng độ đỉnh cao hơn trong huyết tương.



QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ x 60 ml, 100 ml, 125 ml, 150 ml.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Sau khi mở nắp lọ thuốc, nên sử dụng trong vòng 1 tháng kể từ ngày mở nắp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO ABIPHA

Địa chỉ: Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa,
Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Website: www.abipha.com.vn

Điện thoại: 024.33520098

Fax: 024.63253888