

GalanAPC 8

Galantamin 8 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em*

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

- 1. Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Galantamin..... 8 mg

(Dưới dạng Galantamin hydrobromid)

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, Ludipress (Lactose monohydrat, Povidon, Crospovidon), Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat, Opadry II white (Polyvinyl alcohol, Titan dioxyd, Macrogol, Talc, Lecithin), Red iron oxyd.

- 2. Dạng bào chế:** Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng nhạt, hai mặt khum, một mặt có logo  dập trên viên, một mặt trơn.

3. Chỉ định

GalanAPC 8 được chỉ định để điều trị chứng sa sút trí tuệ từ nhẹ đến vừa trong bệnh Alzheimer.

4. Liều dùng, cách dùng

Liều dùng của GalanAPC 8 đã được chứng minh là có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng là từ 16-32 mg/ ngày, được chia thành hai lần dùng mỗi ngày. Vì liều 32 mg/ ngày được dung nạp kém hơn so với liều thấp hơn và không làm tăng hiệu quả, nên khoảng liều được khuyến cáo là từ 16-24 mg/ ngày, được chia thành hai lần dùng. Liều lượng 24 mg/ ngày không có lợi ích lâm sàng có ý nghĩa thống kê lớn hơn so với liều 16 mg/ ngày. Tuy nhiên, liều hàng ngày 24 mg có thể có ích cộng thêm ở một số bệnh nhân.

Liều khởi đầu được khuyến cáo của GalanAPC 8 là 4 mg x 2 lần/ ngày (8 mg/ ngày). Nên tăng liều đến liều duy trì ban đầu là 8 mg x 2 lần/ ngày (16 mg/ ngày) sau tối thiểu 4 tuần. Tăng liều thêm nữa lên đến 12 mg/ lần x 2 lần/ ngày (24 mg/ ngày) nên thực hiện sau tối thiểu 4 tuần ở mức liều 8 mg x 2 lần/ ngày (16 mg/ ngày).

Việc tăng liều phải dựa trên đánh giá lợi ích lâm sàng và khả năng dung nạp của liều trước đó.

GalanAPC 8 nên được dùng hai lần một ngày, tốt nhất là vào các bữa ăn buổi sáng và buổi tối.

Bệnh nhân và người chăm sóc nên được tư vấn để đảm bảo uống đủ nước trong quá trình điều trị. Nếu liệu pháp điều trị bị gián đoạn hơn ba ngày, bệnh nhân nên được bắt đầu lại ở liều thấp nhất và sau đó tăng lên đến liều hiện tại.

Việc ngừng đột ngột GalanAPC 8 ở những bệnh nhân đã dùng liều trong khoảng liều hiệu quả không liên quan đến việc tăng tần suất các tác dụng không mong muốn so với những bệnh nhân tiếp tục nhận cùng liều của thuốc đó. Tuy nhiên, tác dụng có lợi của GalanAPC 8 bị mất khi ngưng thuốc.

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child-Pugh từ 7-9), liều dùng nói chung không nên vượt quá 16 mg/ ngày. Việc sử dụng GalanAPC 8 ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh từ 10-15) không được khuyến cáo.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 9 đến 59 mL/ phút, liều dùng không được vượt quá 16 mg/ ngày. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 9 mL/ phút, việc sử dụng GalanAPC 8 không được khuyến cáo.

5. Chống chỉ định

GalanAPC 8 chống chỉ định ở những bệnh nhân được biết quá mẫn cảm với galantamin hydrobromid hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Do không có sẵn dữ liệu về việc sử dụng galantamin ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9) và ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 9 mL/phút, galantamin bị chống chỉ định ở những đối tượng này. Galantamin chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan nặng và suy thận nặng.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Phản ứng da nghiêm trọng

Các phản ứng da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson và Hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc galantamin. Thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân rằng nên ngừng sử dụng thuốc galantamin khi xuất hiện các dấu hiệu đầu tiên của phát ban trên da, trừ khi phát ban rõ ràng không liên quan đến thuốc. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng cho thấy phản ứng da nghiêm trọng, không nên sử dụng lại thuốc này và nên xem xét liệu pháp thay thế.

Gây mê

Galantamin, như một chất ức chế cholinesterase, có khả năng làm tăng tác dụng ngăn chặn thần kinh cơ của các chất ngăn chặn thần kinh cơ loại succinylcholin và các chất có tác dụng tương tự trong khi gây mê.

Tình trạng tim mạch

Do tác dụng dược lý của các chất ức chế cholinesterase mà các chất này có tác dụng kích thích thần kinh phế vị trên các hạch xoang nhĩ và nút nhĩ thất, dẫn đến làm chậm nhịp tim và block AV. Nhịp tim chậm và tất cả các loại của block tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân có và không có các bất thường về dẫn truyền cơ tim đã biết. Do đó, tất cả các bệnh nhân nên được coi là có nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn đến sự dẫn truyền tim.

Bệnh nhân được điều trị với galantamin lên đến 24 mg/ ngày theo phác đồ được khuyến cáo cho thấy nguy cơ ngắt liên quan đến liều (giả được 0,7% [2/286]; 4 mg x 2 lần/ ngày 0,4% [3/692]; 8 mg x 2 lần/ ngày 1,3% [7/552]; 12 mg x 2 lần/ ngày 2,2% [6/273]).

Tình trạng tiêu hóa

Thông qua tác dụng kích thích hệ cholinergic, thuốc có thể được dự đoán làm tăng tiết acid dạ dày do tăng hoạt động cholinergic. Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về các triệu chứng xuất huyết tiêu hóa đang hoạt động hoặc tiềm ẩn, đặc biệt là những người có nguy cơ phát triển loét tiêu hóa, ví dụ: những người có tiền sử bệnh loét tiêu hóa hoặc bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Các nghiên cứu lâm sàng về galantamin đã cho thấy không có sự gia tăng tỷ lệ loét hoặc xuất huyết tiêu hóa so với giả được.

Như kết quả có thể đoán trước dựa vào các đặc tính dược lý của galatamin, galantamin đã được chỉ ra là gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn và giảm cân. Trong khi điều trị, nên theo dõi cân nặng của bệnh nhân.

Tình trạng niệu - sinh dục

Mặc dù không được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng với galantamin, nhưng các thuốc kích thích lên hệ cholinergic có thể gây tắc nghẽn đường ra của bàng quang.

Tình trạng thần kinh

Co giật: Các chất ức chế cholinesterase được cho là có khả năng gây ra co giật toàn thân. Con co giật cũng có thể là biểu hiện của bệnh Alzheimer's. Bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer's nên được theo dõi chặt chẽ về các cơn co giật trong khi dùng galantamin.

Tình trạng phổi

Do có tác dụng kích thích lên hệ cholinergic, galantamin nên được kê đơn thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn. Chức năng hô hấp nên được theo dõi chặt chẽ đối với các tác dụng không mong muốn trên đường hô hấp.

Tử vong ở các đối tượng bị suy giảm nhận thức nhẹ (MCI)

Trong hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược kéo dài 2 năm ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), có tổng cộng 13 bệnh nhân dùng galantamin ($n = 1.026$) và 1 bệnh nhân dùng giả dược ($n = 1022$) đã tử vong. Các trường hợp tử vong do nhiều nguyên nhân khác nhau có thể được dự đoán ở nhóm người cao tuổi; khoảng một nửa số ca tử vong nhóm galantamin dường như do các nguyên nhân khác nhau về mạch máu (nhồi máu cơ tim, đột quỵ và đột tử).

Mặc dù có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong giữa nhóm điều trị với galantamin và giả dược trong hai nghiên cứu này, nhưng kết quả này không nhất quán với các nghiên cứu khác về galantamin. Cụ thể, trong hai nghiên cứu MCI này, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược thấp hơn rõ rệt so với tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong các thử nghiệm về galantamin trong bệnh Alzheimer hoặc các bệnh sa sút trí tuệ khác (0,7/1000 người năm so với 22-61/1000 người năm, tương ứng). Mặc dù tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân MCI được điều trị bằng galantamin cũng thấp hơn so với tỷ lệ này ở bệnh nhân được điều trị bằng galantamin trong các thử nghiệm về bệnh Alzheimer và chứng sa sút trí tuệ khác (10,2/1000 người so với 23-31/1000 người, tương ứng), nhưng sự khác biệt tương đối ít hơn nhiều. Khi các nghiên cứu về bệnh Alzheimer và chứng sa sút trí tuệ khác được gộp chung ($n = 6.000$), tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng giả dược cao hơn tỷ lệ ở nhóm dùng galantamin. Hơn nữa, trong các nghiên cứu MCI, không có bệnh nhân nào trong nhóm dùng giả dược tử vong sau 6 tháng, một phát hiện rất bất ngờ trong nhóm dân số này.

Những người bị suy giảm nhận thức nhẹ cho thấy sự suy giảm trí nhớ lớn hơn, không phù hợp so với tuổi và trình độ học vấn của họ, nhưng không phù hợp các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện tại đối với bệnh Alzheimer.

Các đối tượng đặc biệt

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả trên bệnh nhi chưa được thiết lập.

Sử dụng cho người già

Có 8 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược và 5 thử nghiệm nhân mở trên tổng số 6.519 bệnh nhân được nghiên cứu dùng galantamin trong điều trị chứng sa sút trí tuệ từ nhẹ đến vừa do bệnh Alzheimer. [xem **Tác dụng không mong muốn của thuốc và Tính chất**]. Tuổi trung bình của những bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng này là 75 tuổi; 78% trong số những bệnh nhân này từ 65 đến 84 tuổi, và 10% bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên.

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan vừa, khuyến cáo điều chỉnh liều. Không khuyến cáo sử dụng galantamin ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 9 đến 59 mL/ phút, khuyến cáo điều chỉnh liều lượng. Không khuyến cáo sử dụng galantamin ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 9 mL/ phút.

Tá dược:

Thuốc có chứa lactose monohydrat. Những bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Tóm tắt nguy cơ

Không có dữ liệu đầy đủ về nguy cơ đến sự phát triển của bào thai liên quan đến việc sử dụng galantamin ở phụ nữ mang thai. Trong các nghiên cứu được thực hiện trên động vật, việc sử dụng galantamin trong thời kỳ mang thai dẫn đến độc tính trên sự phát triển (tăng tỷ lệ bất thường về hình thái và giảm tốc độ tăng trưởng ở bào thai) ở liều tương tự hoặc lớn hơn liều được sử dụng trên lâm sàng [xem "Dữ liệu" bên dưới].

Trong dân số chung Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh đáng kể và sảy thai trong thai kỳ được công nhận trên lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%. Nguy cơ cơ bản của các dị tật bẩm sinh đáng kể và sảy thai đối với nhóm dân số được chỉ định là chưa được biết.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Ở chuột, sử dụng galantamin (liều uống 2, 8, hoặc 16 mg/kg/ngày), từ ngày 14 (con cái) hoặc ngày 60 (con đực) trước khi giao phối và tiếp tục ở con cái qua thời kỳ hình thành cơ quan, dẫn đến sự tăng tỷ lệ biến đổi hệ xương của thai nhi ở hai liều cao nhất, có liên quan đến độc tính đối với chuột mẹ. Liều không ảnh hưởng độc tính đến sự phát triển phôi thai ở chuột (2 mg/kg/ ngày) xấp xỉ với liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD) là 24 mg/ngày trên dựa trên diện tích bề mặt cơ thể (mg/m^2). Khi sử dụng galantamin (liều uống 4, 12, 28, hoặc 40 mg/ kg/ ngày) cho thỏ mang thai trong suốt thời kỳ hình thành cơ quan, có sự gia tăng nhẹ các dị tật nội tạng và các biến đổi hệ xương của thai nhi đã được quan sát thấy ở liều cao nhất liên quan đến độc tính trên thỏ mẹ. Liều không ảnh hưởng độc tính đến sự phát triển phôi thai ở thỏ (28 mg/ kg/ngày) xấp xỉ 20 lần MRHD tính theo mg/m^2 . Trong một nghiên cứu, trong đó những con chuột mang thai được dùng đường uống với liều galantamin (2, 8, hoặc 16 mg/kg/ ngày) từ khi bắt đầu hình thành cơ quan cho đến ngày thứ 21 sau khi sinh, trọng lượng con mới sinh đã giảm khi sinh và trong thời kỳ cho con bú ở hai liều cao nhất. Liều không ảnh hưởng độc tính đến sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột (2 mg/kg/ngày) xấp xỉ bằng MRHD tính trên mg/m^2 .

Phụ nữ cho con bú

Tóm tắt rủi ro

Không có dữ liệu về sự hiện diện của galantamin trong sữa mẹ, ảnh hưởng trên trẻ bú sữa mẹ, hoặc ảnh hưởng của galantamin đối với sự sản xuất sữa.

Các lợi ích về sự phát triển và sức khỏe của việc cho con bú sữa mẹ nên được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với galantamin và bất kỳ tác dụng không mong muốn tiềm ẩn nào đối với trẻ bú sữa mẹ dùng galantamin hoặc từ tình trạng của người mẹ.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Galantamin có ảnh hưởng ít hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành 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.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Sử dụng với thuốc đối kháng cholinergic

Galantamin có khả năng ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc kháng cholinergic.

Sử dụng với các thuốc kích thích lên hệ cholinergic và các thuốc ức chế Cholinesterase khác

Tác dụng hiệp đồng được mong đợi khi các chất ức chế cholinesterase được dùng đồng thời với succinylcholin, các thuốc ức chế cholinesterase khác, các chất ngăn chặn thần

kinh cơ tương tự hoặc các chất chủ vận cholinergic như bethanechol.

Tính chất dược lý lâm sàng của tương tác thuốc-thuốc

Sự thải trừ galantamin trải qua nhiều con đường chuyển hóa và được bài tiết qua thận nên không có con đường đơn lẻ nào chiếm ưu thế. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, CYP2D6 và CYP3A4 là các enzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa galantamin. CYP2D6 tham gia vào quá trình hình thành O-desmethyl-galantamin, trong khi CYP3A4 làm trung gian hình thành galantamin-N-oxyl. Galantamin cũng được glucuronid hóa và bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Ảnh hưởng của các loại thuốc khác đến Galantamin

Chất ức chế CYP3A4:

Ketoconazol: Ketoconazol là một chất ức chế mạnh CYP3A4 và CYP2D6, khi dùng với liều 200 mg hai lần một ngày trong 4 ngày, làm tăng AUC của galantamin lên 30%.

Erythromycin: Erythromycin là một chất ức chế vừa phải CYP3A4, khi dùng với liều 500 mg, 4 lần một ngày trong 4 ngày, đã ảnh hưởng rất ít đến AUC của galantamin (tăng 10%).

Chất ức chế CYP2D6:

Một phân tích dược động học dân số trên cơ sở dữ liệu 852 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer cho thấy độ thanh thải của galantamin bị giảm khoảng 25-33% khi sử dụng đồng thời amitriptylin (n = 17), fluoxetin (n = 48), fluvoxamin (n = 14), và quinidin (n = 7), tất cả đều là các chất đã biết là ức chế CYP2D6.

Paroxetin

Paroxetin là một chất ức chế mạnh CYP2D6, khi dùng với liều 20 mg/ ngày trong 16 ngày, làm tăng sinh khả dụng đường uống của galantamin lên khoảng 40%.

Chất đối kháng H₂

Galantamin được dùng với liều duy nhất 4 mg vào ngày thứ 2 của đợt điều trị 3 ngày với cimetidin (800 mg mỗi ngày) hoặc ranitidin (300 mg mỗi ngày). Cimetidin làm tăng sinh khả dụng của galantamin lên khoảng 16%. Ranitidin không ảnh hưởng đến dược động học của galantamin.

Memantin

Memantin là một chất đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartat, khi dùng với liều 10 mg, 2 lần một ngày, không ảnh hưởng đến dược động học của galantamin (16 mg/ ngày) ở trạng thái ổn định.

Ảnh hưởng của Galantamin đối với các loại thuốc khác

• Nghiên cứu trong *in vitro*

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy galantamin không ức chế các con đường chuyển hóa được xúc tác bởi CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP4A, CYP2C, CYP2D6 hoặc CYP2E1. Điều này cho thấy khả năng ức chế của galantamin đối với các dạng chính của cytochrom P450 là rất thấp.

• Nghiên cứu *In Vivo*

Warfarin

Galantamin 24 mg/ ngày, dùng nhiều lần trong ngày không ảnh hưởng đến dược động học của R- và S-warfarin (dùng một liều duy nhất 25 mg) hoặc làm tăng thời gian prothrombin do warfarin gây ra. Sự liên kết với protein của warfarin không bị ảnh hưởng bởi galantamin.

Digoxin

Galantamin 24 mg/ ngày dùng nhiều lần trong ngày không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của digoxin (với liều 0,375 mg một lần mỗi ngày) khi hai loại thuốc được sử dụng đồng thời. Tuy nhiên, trong nghiên cứu đó, một đối tượng khỏe mạnh đã phải nhập viện do block tim độ 2 và độ 3 và nhịp tim chậm.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bên dưới được đề cập chi tiết hơn trong các phần **Cảnh báo và Thận trọng**:

- Phản ứng da nghiêm trọng.

- Tình trạng tim mạch.
- Tình trạng tiêu hóa.
- Tình trạng niệu-sinh dục.
- Tình trạng thần kinh.
- Tình trạng phổi.
- Tử vong ở những đối tượng bị suy giảm nhận thức nhẹ (MCI).

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng

Vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở bệnh nhân được điều trị bằng galantamin từ các thử nghiệm lâm sàng mù đôi ($\geq 5\%$) là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chóng mặt, nhức đầu và giảm cảm giác thèm ăn.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến việc ngừng sử dụng thuốc ($\geq 1\%$) ở bệnh nhân điều trị bằng galantamin từ các thử nghiệm lâm sàng mù đôi là buồn nôn (6,2%), nôn (3,3%), giảm cảm giác thèm ăn (1,5%) và chóng mặt (1,3%).

Tính an toàn của galantamin dạng viên nang giải phóng kéo dài và viên nén giải phóng tức thời đã được đánh giá ở 3.956 bệnh nhân được điều trị bằng galantamin, những người tham gia vào 8 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược và 1.454 đối tượng trong 5 nghiên cứu lâm sàng mở nhãn bị sa sút trí tuệ mức độ nhẹ đến trung bình do bệnh Alzheimer. Trong các nghiên cứu lâm sàng này, hồ sơ an toàn của việc điều trị ngày một lần với galantamin phóng thích kéo dài có tần suất và tính chất tương tự như khi dùng thuốc viên. Thông tin được trình bày trong phần này được lấy từ các nghiên cứu mù đôi được tổng hợp và từ dữ liệu mở nhãn được tổng hợp.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược

Bảng 1 liệt kê các tác dụng không mong muốn (ADR) được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân được điều trị bằng galantamin trong 8 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược.

Nhóm/ hệ thống cơ quan ADR	Galantamin (n=3.956) %	Giả dược (n= 2.546) %
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng		
Giảm sự thèm ăn	7,4	2,1
Rối loạn tâm thần		
Trầm cảm	3,6	2,3
Rối loạn hệ thần kinh		
Nhức đầu	7,1	5,5
Chóng mặt	7,5	3,4
Run	1,6	0,7
Buồn ngủ	1,5	0,8
Ngất	1,4	0,6
Ngủ lịm	1,3	0,4
Rối loạn tim		
Chậm nhịp tim	1,0	0,3
Rối loạn tiêu hoá		
Buồn nôn	20,7	5,5
Nôn	10,5	2,3
Tiêu chảy	7,4	4,9
Khó chịu ở bụng	2,1	0,7
Đau bụng	3,8	2,0
Khó tiêu	1,5	1,0
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		

Cơ thất cơ	1,2	0,5
Rối loạn chung		
Mệt mỏi	3,5	1,8
Suy nhược	2,0	1,5
Khó chịu	1,1	0,5
Xét nghiệm		
Giảm cân	4,7	1,5
Chấn thương, ngộ độc và các phẫu thuật phức tạp		
Ngã	3,9	3,0
Vết thương hở	1,1	0,5

Phần lớn các tác dụng không mong muốn này xuất hiện trong giai đoạn tăng liều. Ở những bệnh nhân mà gặp phải tác dụng không mong muốn có tần suất cao nhất, nghĩa là buồn nôn, cơn buồn nôn kéo dài trung bình 5-7 ngày.

Các tác dụng không mong muốn khác được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng của Galantamin

Các tác dụng không mong muốn sau đây xuất hiện ở < 1% trong tổng số bệnh nhân được điều trị bằng galantamin (N = 3.956) trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược ở trên. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn sau đây cũng được báo cáo ở bất kỳ tần suất nào ở những bệnh nhân (N = 1.454) tham gia vào các nghiên cứu nhãn mở. Các tác dụng không mong muốn dưới đây không được bao gồm trong Bảng 1:

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:* Mất nước
- Rối loạn hệ thần kinh:* Rối loạn vị giác, Ngủ nhiều, Dị cảm
- Rối loạn mắt:* Nhìn mờ
- Rối loạn tim mạch:* Block nhĩ thất độ 1, đánh trống ngực, Nhịp xoang chậm, Ngoại tâm thu thất trên thất
- Rối loạn mạch máu:* Đỏ bừng, Hạ huyết áp
- Rối loạn tiêu hóa:* Nôn khan
- Rối loạn da và mô dưới da:* Tăng tiết mồ hôi
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết:* Yếu cơ

Ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn

Trong 8 nghiên cứu đối chứng với giả dược ở người lớn, 418 (10,6%) bệnh nhân được điều trị bằng galantamin (N = 3.956) và 56 (2,2%) bệnh nhân dùng giả dược (N = 2.546) ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn. Những tác dụng không mong muốn với tỷ lệ $\geq 0,5\%$ ở những bệnh nhân được điều trị bằng galantamin này bao gồm buồn nôn (245; 6,2%), nôn (129; 3,3%), chán ăn (60; 1,5%), chóng mặt (50; 1,3%), tiêu chảy (31; 0,8%), nhức đầu (29; 0,7%), và giảm cân (26; 0,7%). Tác dụng không mong muốn duy nhất có tỷ lệ $\geq 0,5\%$ ở bệnh nhân dùng giả dược là buồn nôn (17; 0,7%).

Trong 5 nghiên cứu nhãn mở, 103 (7,1%) bệnh nhân (N = 1.454) ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn. Những tác dụng không mong muốn có tỷ lệ $\geq 0,5\%$ bao gồm buồn nôn (43; 3,0%), nôn (23; 1,6%), giảm cảm giác thèm ăn (13; 0,9%), đau đầu (12; 0,8%), giảm cân (9; 0,6%), chóng mặt (8; 0,6%), và tiêu chảy (7; 0,5%).

Dữ liệu từ các báo cáo lưu hành thuốc

Các tác dụng không mong muốn bổ sung sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng galantamin sau khi được phê duyệt. Bởi vì những tác dụng không mong muốn này được báo cáo tự phát từ một quần thể không rõ quy mô, nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất của chúng hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc:

- Rối loạn hệ miễn dịch:* Quá mẫn
- Rối loạn tâm thần:* Ảo giác
- Rối loạn hệ thần kinh:* Động kinh
- Rối loạn tai và mê đạo:* Ò tai
- Rối loạn tim:* Block nhĩ thất hoàn toàn
- Rối loạn mạch máu:* Tăng huyết áp
- Rối loạn gan mật:* Viêm gan, tăng men gan

- Rối loạn da và mô dưới da:* hội chứng Stevens-Johnson, mụn mủ ngoại ban cấp tính, hồng ban đa dạng.

11. Quá liều và cách xử trí

Như trong bất kỳ trường hợp quá liều nào, các biện pháp điều trị hỗ trợ chung nên được sử dụng. Các dấu hiệu và triệu chứng của việc dùng quá liều galantamin đáng kể được dự đoán là tương tự như khi dùng quá liều các thuốc kích thích cholinergic khác. Những tác động này thường liên quan đến hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh phó giao cảm và dẫn truyền thần kinh cơ. Ngoài yếu cơ hoặc rung cơ cục bộ, một số hoặc tất cả các dấu hiệu sau của một cơn cholinergic có thể xuất hiện: buồn nôn dữ dội, nôn, co thắt đường tiêu hóa, tiết nước bọt, chảy nước mắt, tiểu tiện, đại tiện, đỏ mồm, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy hô hấp, suy sụp và co giật. Tăng yếu cơ là khả năng có thể xảy ra và có thể dẫn đến tử vong nếu liên quan đến các cơ hô hấp.

Thuốc kháng cholinergic bậc ba như atropin có thể được sử dụng làm thuốc giải độc khi dùng quá liều galantamin. Atropin sulfat tiêm tĩnh mạch được dò liều để phát huy tác dụng được khuyến cáo với liều khởi đầu từ 0,5 đến 1,0 mg I.V. với các liều tiếp theo dựa trên đáp ứng lâm sàng. Các đáp ứng không điển hình về huyết áp và nhịp tim đã được báo cáo với các thuốc kích thích cholinergic khác khi dùng đồng thời với thuốc kháng cholinergic bậc bốn. Không biết galantamin và/ hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể được loại bỏ bằng thẩm phân (thẩm tách máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu) hay không. Các dấu hiệu độc tính liên quan đến liều ở động vật bao gồm giảm hoạt động, run, co giật, tiết nước bọt, chảy nước mắt, nước mắt có màu, phản nhầy và khó thở.

Trong một báo cáo hậu mãi, một bệnh nhân đã dùng 4 mg galantamin hàng ngày trong một tuần đã vô tình nuốt 8 viên galatamin 4 mg (tổng cộng 32 mg) trong một ngày. Sau đó, bệnh nhân xuất hiện nhịp tim chậm, kéo dài QT, nhịp thất nhanh và xoắn đỉnh kèm theo mất ý thức trong thời gian ngắn và bệnh nhân phải điều trị tại bệnh viện. Hai trường hợp khác do vô tình nuốt phải 32 mg (buồn nôn, nôn và khô miệng; buồn nôn, nôn và đau dưới xương ức) và một trường hợp dùng 40 mg (nôn), dẫn đến phải nhập viện trong thời gian ngắn để theo dõi đến khi hồi phục hoàn toàn. Một bệnh nhân, được kê đơn 24 mg/ ngày và có tiền sử bị ảo giác trong hai năm trước đó, nhận nhầm 24 mg hai lần mỗi ngày trong 34 ngày và xuất hiện ảo giác cần phải nhập viện. Một bệnh nhân khác, được kê đơn 16 mg/ ngày, dạng dung dịch uống, vô tình uống phải 160 mg (40 mL) và sau đó có đỏ mồm, nôn mửa, nhịp tim chậm và gần như ngất một giờ sau đó, cần phải điều trị tại bệnh viện. Các triệu chứng của bệnh nhân hết trong vòng 24 giờ.

12. Tính chất

Nhóm điều trị được lý: thuốc điều trị sa sút trí tuệ

Mã ATC: N06DA04

Cơ chế tác dụng

Mặc dù căn nguyên của sự suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer (AD) chưa được hiểu đầy đủ, nhưng đã có báo cáo rằng các tế bào thần kinh sản xuất acetylcholin bị thoái hóa trong não của bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer. Mức độ mất cholinergic này có tương quan với mức độ suy giảm nhận thức và mật độ các mảng amyloid (một dấu hiệu xác nhận bệnh lý thần kinh của bệnh Alzheimer).

Galantamin, một alkaloid bậc ba, là một chất ức chế cạnh tranh và thuận nghịch của acetylcholinesterase. Mặc dù cơ chế hoạt động chính xác của galantamin vẫn chưa được biết, nhưng nó được cho là có tác dụng điều trị bằng cách tăng cường chức năng cholinergic. Điều này được thực hiện bằng cách tăng nồng độ acetylcholin thông qua việc ức chế thuận nghịch quá trình thủy phân của nó bởi cholinesterase. Nếu cơ chế này đúng, tác dụng của galantamin có thể giảm bớt khi tiến trình bệnh tiến triển và còn lại ít hơn tế bào thần kinh cholinergic nguyên vẹn

về mặt chức năng. Không có bằng chứng nào cho thấy galantamin làm thay đổi tiến trình cơ bản của sa sút trí tuệ.

Dược động học

Dược động học của galantamin là tuyến tính trong phạm vi liều 8-32 mg / ngày.

Hấp thu và phân bố

Galantamin được hấp thu với thời gian đạt nồng độ đỉnh khoảng 1 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của galantamin là khoảng 90%. Thức ăn không ảnh hưởng đến AUC của galantamin, nhưng C_{max} giảm 25% và T_{max} bị chậm lại khoảng 1,5 giờ, khi galantamin được dùng cùng với thức ăn. Thể tích phân bố trung bình của galantamin là 175 L.

Liên kết với protein huyết tương của galantamin là 18% ở nồng độ điều trị. Trong máu toàn phần, galantamin được phân phối chủ yếu vào các tế bào máu (52,7%). Tỷ lệ nồng độ trong máu và huyết tương của galantamin là 1,2.

Chuyển hóa và thải trừ

Galantamin được chuyển hóa bởi các enzym cytochrom P450 ở gan, được glucuronid hóa và được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng cytochrom CYP2D6 và CYP3A4 là các isoenzym cytochrom P450 chính liên quan đến sự chuyển hóa của galantamin, và các chất ức chế của cả hai con đường chuyển hoá làm tăng nhẹ sinh khả dụng của galantamin qua đường uống. O-demethyl hóa, qua trung gian CYP2D6 ở những người chuyển hóa mạnh với CYP2D6 nhiều hơn ở những người chuyển hóa kém. Tuy nhiên, trong huyết tương của cả những người chuyển hóa kém và người chuyển hoá mạnh, galantamin dạng không đổi và dạng glucuronid của nó chiếm phần lớn hoạt độ phóng xạ của mẫu.

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

Sau khi tiêm I.V. hoặc đường uống, khoảng 20% liều dùng được bài tiết dưới dạng galantamin không đổi trong nước tiểu trong 24 giờ, cho thấy độ thanh thải ở thận khoảng 65 mL/ phút, khoảng 20-25% của tổng độ thanh thải trong huyết tương 300 mL/ phút. Galantamin có thời gian thải cuối khoảng 7 giờ.

Các đối tượng đặc biệt

Người già

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer cho thấy nồng độ galantamin ở những bệnh nhân lớn tuổi cao hơn 30-40% so với những 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) chỉ ra rằng độ thanh thải galantamin ở phụ nữ thấp hơn khoảng 20% so với nam giới (được giải thích là do trọng lượng cơ thể ở phụ nữ thấp hơn) và chủng tộc ($n = 1.029$ Da trắng, 24 Da đen, 13 người châu Á và 23 người khác) không ảnh hưởng đến độ thanh thải của galantamin.

Suy gan

Sau khi dùng liều một viên galantamin 4 mg duy nhất, dược động học của galantamin ở người suy gan nhẹ ($n = 8$; điểm Child-Pugh là 5-6) tương tự như dược động học của galantamin ở người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy gan vừa ($n = 8$; điểm Child Pugh là 7-9), độ thanh thải galantamin giảm khoảng 25% so với độ thanh thải galantamin ở người tình nguyện khỏe mạnh. Mức tiếp xúc với galantamin có thể sẽ tăng hơn nữa khi mức độ suy gan ngày càng tăng.

Suy thận

Sau khi dùng liều duy nhất 8 mg viên nén galantamin, AUC tăng lần lượt là 37% và 67% ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng, so với những người tình nguyện khoẻ mạnh

Người kém chuyển hóa CYP2D6

Khoảng 7% dân số bình thường có một biến thể di truyền dẫn đến giảm mức độ hoạt động của isozym CYP2D6. Những người như vậy được coi là những người chuyển hóa kém với CYP2D6. Sau một liều uống duy nhất 4 mg hoặc 8 mg galantamin, những người chuyển hóa kém CYP2D6 cho thấy C_{max} tương tự và tăng khoảng 35% AUC $_{\infty}$ của galantamin dạng không đổi so với những người chuyển hóa mạnh.

Tổng cộng có 356 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer tham gia vào hai nghiên cứu ở giai đoạn 3 đã được định kiểu gen liên quan đến CYP2D6 ($n = 210$ người chuyển hóa mạnh kiểu gen dị hợp tử, 126 người chuyển hóa mạnh kiểu gen đồng hợp tử và 20 người chuyển hóa kém). Phân tích dược động học dân số chỉ ra rằng có sự giảm 25% độ thanh thải trung bình ở những người chuyển hóa kém so với những người chuyển hóa mạnh. Điều chỉnh liều là không cần thiết ở những bệnh nhân được xác định là người chuyển hóa kém vì liều dùng thuốc được tăng từ từ theo khả năng dung nạp.

13. Quy cách đóng gói:

- Vi nhôm – nhôm, 10 viên/ vi. Hộp: 1 vi, 3 vi, 10 vi.
- Vi nhôm – PVDC, 10 viên/ vi. Hộp: 1 vi, 3 vi, 10 vi.

14. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

15. Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513-566202

AMPHARCO U.S.A