

NN-18065
bs3
138/93

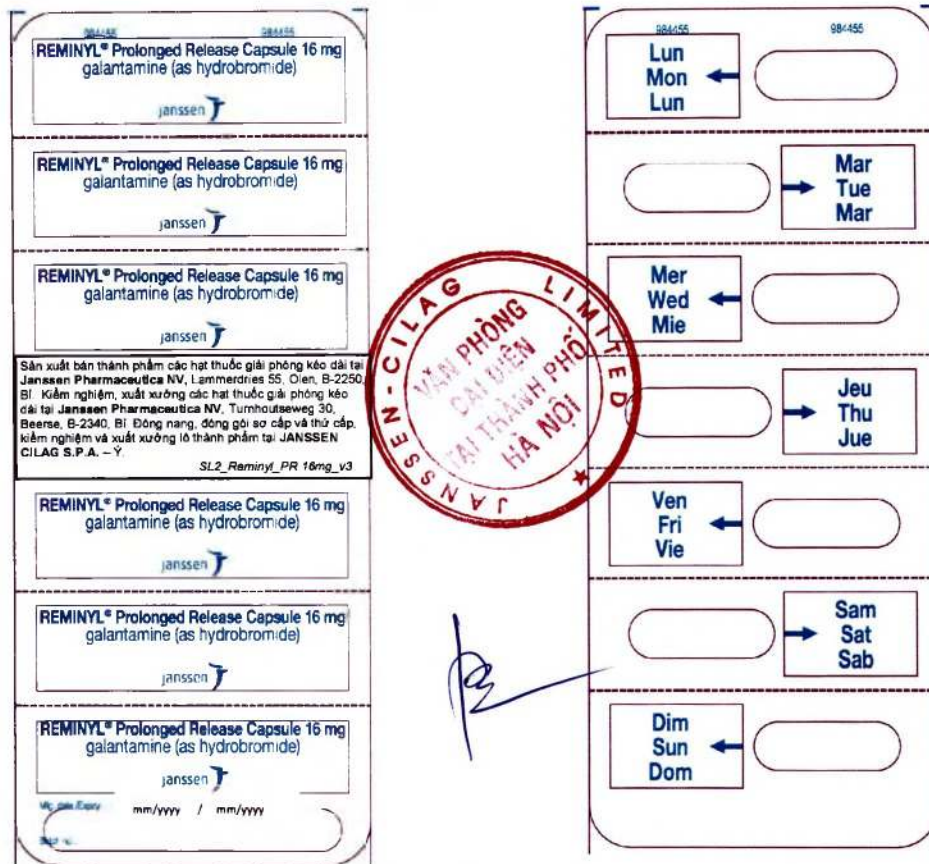
LABELLING

ARTWORK OF SECONDARY PACKAGING OF REMINYL PR 16MG:



LABELLING

ARTWORK OF PRIMARY PACKAGING OF REMINYL PR 16MG



Foil side

Tablet side

REMINYL®



THÀNH PHẦN SỐ LƯỢNG VÀ CHẤT LƯỢNG

Viên nang giải phóng kéo dài REMINYL chứa 10,25 mg (hoặc 20,51 mg) galantamin hydrobromid tương đương với 8 mg (hoặc 16 mg) galantamin.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang giải phóng kéo dài dùng đường uống

- Viên nang 8 mg galantamin có màu trắng mờ, vỏ gelatin cứng cỡ số 4 có in chữ “G 8”, chứa các hạt màu trắng đến trắng nhạt.
- Viên nang 16 mg galantamin có màu hồng mờ, vỏ gelatin cứng cỡ số 2 có in chữ “G16”, chứa các hạt màu trắng đến trắng nhạt.

ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị

REMINYL được chỉ định điều trị sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến vừa.

Liều dùng và cách sử dụng

Người lớn

Nên uống viên nang REMINYL giải phóng kéo dài ngày một lần vào buổi sáng, tốt nhất là trong bữa ăn. Liều khởi đầu khuyến cáo là 8 mg/ngày.

Bệnh nhân đang được điều trị với REMINYL giải phóng tức thì (viên nén hoặc hỗn dịch) có thể chuyển sang dùng viên nang REMINYL giải phóng kéo dài bằng cách uống liều cuối cùng của REMINYL giải phóng tức thì vào buổi tối và bắt đầu với liệu trình ngày một lần với viên nang REMINYL giải phóng kéo dài vào sáng kế tiếp. Khi chuyển từ REMINYL giải phóng tức thì sang viên nang REMINYL giải phóng kéo dài thì tổng liều uống hàng ngày nên như nhau.

Phải đảm bảo uống đủ nước trong quá trình điều trị.

Liều duy trì:

- Liều duy trì khởi đầu là 16 mg x 1 lần/ngày và bệnh nhân nên được duy trì với liều 16 mg/ngày trong ít nhất 4 tuần.
- Gia tăng đến liều duy trì tối đa 24 mg x 1 lần/ngày cần phải được cân nhắc sau khi đã có những đánh giá đúng đắn về lợi ích lâm sàng và độ dung nạp.
- Không có hiệu ứng dội ngược sau khi ngưng điều trị đột ngột (Ví dụ: chuẩn bị phẫu thuật)

Trẻ em

Không nên sử dụng REMINYL cho trẻ em. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng REMINYL cho bệnh nhi.

Suy gan và suy thận

Nồng độ galantamin trong huyết tương có thể gia tăng ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan hoặc thận mức độ trung bình tới nặng.

Ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức độ trung bình, dựa vào mô hình dược động học, nên khởi đầu với liều 8 mg cách ngày trong ít nhất 1 tuần, tốt nhất vào buổi sáng. Sau đó, bệnh nhân nên tiếp tục với 8 mg ngày một lần trong ít nhất 4 tuần. Ở những bệnh nhân này, tổng liều mỗi ngày không nên vượt quá 16 mg.

Không nên sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân bị suy chức năng gan nặng.

Không cần chỉnh liều đối với những bệnh nhân có độ thanh thải Creatinin lớn hơn 9 mL/phút.

Không nên sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải Creatinin dưới 9 mL/phút) bởi vì chưa có đầy đủ dữ liệu.

Điều trị đồng thời

Cần xem xét việc giảm liều ở những bệnh nhân được điều trị bằng những thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4 mạnh (xem phần *Tương tác với những thuốc khác và các dạng tương tác*).

Chống chỉ định

Không được sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân đã được biết quá mẫn với galantamin hydrobromid hoặc bất cứ tá dược nào của thuốc.

Chú ý và thận trọng

- REMINYL được chỉ định điều trị sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến vừa. Lợi ích của REMINYL ở bệnh nhân sa sút trí tuệ các thể khác hoặc các thể của suy giảm trí nhớ khác chưa được chứng minh.
- Bệnh nhân bị bệnh Alzheimer bị sụt cân. Việc điều trị các bệnh nhân này bằng những thuốc ức chế men cholinesterase, kể cả galantamin, đều có liên quan đến tình trạng sụt cân. Do đó cần phải theo dõi thể trọng bệnh nhân trong quá trình điều trị.
- Cũng như những thuốc kích thích hệ cholinergic khác, REMINYL cần thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp sau:
 - Tim mạch: Do tác dụng dược lý, các thuốc kích thích hệ cholinergic có thể có những tác động của tăng trương lực thần kinh đối giao cảm lên nhịp tim (Ví dụ: Nhịp tim chậm). Điều này có thể đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân bị “Hội chứng suy nút xoang” hoặc có các dạng rối loạn dẫn truyền trên thất hoặc ở những người đang đồng thời sử dụng thuốc làm giảm nhịp tim đáng kể như digoxin và các thuốc ức chế thụ thể β . Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng REMINYL là có liên quan tới ngắt và hiếm khi có tình trạng nhịp tim rất chậm.
 - Tiêu hóa: Đối với những bệnh nhân có nguy cơ khởi phát bệnh lý loét đường tiêu hóa (Ví dụ như những bệnh nhân có tiền sử bị loét hoặc các yếu tố thuận lợi dễ gây loét) bao gồm những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc chống viêm non-steroid (NSAIDs), thì cần phải theo dõi chặt chẽ để tìm các triệu chứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy REMINYL không làm tăng tần suất loét và xuất huyết tiêu hóa (so với giả dược). Không nên sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân có bệnh lý gây tắc nghẽn đường tiêu hóa hoặc những bệnh nhân đang hồi phục sau phẫu thuật đường tiêu hóa.
 - Thần kinh: Mặc dù các thuốc kích thích hệ cholinergic có khả năng gây các cơn co giật, cơn co giật cũng có thể là một biểu hiện của bệnh Alzheimer.
 - Bệnh phổi: Do những tác động kích thích hệ cholinergic, nên các thuốc nhóm này cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử hen phế quản nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn.
 - Tiết niệu-sinh dục: Không nên sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường bài niệu hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

An toàn trên bệnh nhân bị suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI)

REMINYL không được chỉ định cho những cá thể bị suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI), ví dụ như, những người đã được chứng minh là sự suy giảm trí nhớ biệt lập nặng hơn tuổi và kiến thức của họ, nhưng không thỏa mãn các tiêu chí của bệnh Alzheimer.

Các đối tượng nghiên cứu thể MCI trong 2 nghiên cứu có kiểm chứng không thỏa mãn hai tiêu chí về hiệu quả đầu tiên. Mặc dù tỷ lệ tử vong ở 2 nghiên cứu thấp, các trường hợp tử vong khác đã được ghi nhận đầu tiên ở các đối tượng ngẫu nhiên dùng galantamin hơn placebo, nhưng tỷ lệ các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng là giống nhau giữa 2 nhóm điều trị. Tử vong do rất nhiều nguyên nhân không dự đoán được ở nhóm dân số già. Khi đưa thêm vào dữ liệu thu được từ một nhóm bệnh nhân lớn hơn là những người đã ngưng sử dụng trước khi kết thúc thời gian mù đôi, không thấy bằng chứng về việc tăng nguy cơ tử vong ở những đối tượng được điều trị với REMINYL trong thời gian này. Các đối tượng ở nhóm giả dược ngưng việc điều trị trước khi chết nhiều hơn ở nhóm galantamin có thể là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về tỷ lệ tử vong của các ghi nhận ban đầu.

Các kết quả của nghiên cứu MCI rất khác biệt trên các đối tượng quan sát trong các nghiên cứu của bệnh Alzheimer. Trong các nghiên cứu tổng hợp về bệnh Alzheimer (N=4614), tỷ lệ tử vong ở nhóm già được có số lượng cao hơn ở nhóm REMINYL.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Các tương tác dược lực học

Do cơ chế tác dụng, không nên sử dụng đồng thời galantamin với các thuốc kích thích hệ cholinergic khác. Galantamin đối kháng với tác dụng của các thuốc kháng cholinergic. Thông thường ở các thuốc kích thích hệ cholinergic, tương tác dược lực học có thể xảy ra với các thuốc làm giảm đáng kể nhịp tim (Ví dụ Digoxin và các thuốc ức chế thụ thể β). Galantamin, như một thuốc kích thích hệ cholinergic, có thể tác động mạnh lên sự dẫn cơ kiểu succinylcholine trong khi gây mê.

Các tương tác dược động học

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

Bằng những nghiên cứu trong phòng thí nghiệm đã xác định được 2 enzyme chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa của REMINYL là CYP2D6 và CYP3A4.

Sự hấp thu của galantamin không bị giảm khi sự bài tiết acid dịch vị bị ức chế.

Các thuốc khác ảnh hưởng lên chuyển hóa của galantamin.

Những thuốc ức chế mạnh men CYP2D6 và CYP3A4 có thể làm gia tăng phần diện tích dưới đường cong (AUC) của galantamin.

Nhiều nghiên cứu về dược động đa liều cho thấy khi được uống cùng với ketoconazol và paroxetin thì phần diện tích dưới đường cong của galantamin gia tăng theo thứ tự là 30% và 40%. Còn khi được uống cùng với Erythromycin-loại thuốc ức chế men CYP3A4 khác- thì AUC của galantamin chỉ tăng khoảng 10%. Phân tích trên nhóm dân số bị bệnh Alzheimer cho thấy rằng độ thanh thải của galantamin giảm khoảng 25-33% khi nó được uống chung với amitriptylin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin và quinidin, được biết là những thuốc ức chế men CYP2D6.

Vì vậy, trong giai đoạn khởi đầu điều trị với các thuốc ức chế mạnh men CYP2D6 và CYP3A4, bệnh nhân có thể có các tác dụng phụ cholinergic, nổi bật là buồn nôn và nôn. Trong những trường hợp như vậy, cần dựa vào khả năng dung nạp mà xem xét đến việc giảm liều duy trì của galantamin. (Xem *Liều dùng và cách sử dụng*).

Memantin, một đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA), ở liều 10 mg/ngày trong 2 ngày, tiếp theo sau đó là liều 10 mg, ngày 2 lần trong 12 ngày không thấy có tác động trên dược động học của galantamin 16 mg/ngày tại giai đoạn ổn định.

Ảnh hưởng của Galantamin lên chuyển hóa của các thuốc khác

Liều điều trị của galantamin (12mg x 2 lần/ngày) không ảnh hưởng lên dược động học của digoxin và warfarin. Galantamin không ảnh hưởng đến tác dụng kéo dài thời gian prothrombin của warfarin.

Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy tiềm năng gây ức chế của galantamin đối với các dạng chủ yếu của men cytochrome P450 ở người là rất thấp.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Những nghiên cứu về sinh sản được tiến hành ở chuột mang thai với liều lên đến 16 mg/kg (gấp khoảng 25 lần liều điều trị ở người) và ở thỏ mang thai với liều lên đến 40 mg/kg (gấp khoảng 63 lần liều điều trị ở người) đã không cho thấy bất kỳ bằng chứng nào về tiềm năng gây quái thai. Có ghi nhận được sự gia tăng không có ý nghĩa thống kê về tần suất gây bất thường ở các xương nhỏ với liều 16 mg/kg ở chuột.

Chưa có nghiên cứu sử dụng REMINYL ở phụ nữ mang thai. REMINYL nên được sử dụng trong khi mang thai chỉ khi nào lợi ích mà nó mang lại cho bà mẹ quan trọng hơn nguy cơ đối với bào thai.

Cho con bú

REMINYL hiện chưa được biết là có bài tiết qua sữa mẹ hay không và chưa có nghiên cứu nào ở phụ nữ đang cho con bú. Vì vậy, những phụ nữ đang uống REMINYL không nên cho con bú.

Tác động trên khả năng lái xe vận hành máy móc

Bệnh Alzheimer có thể gây giảm dần khả năng lái xe và vận hành máy móc. Hơn nữa, giống như các thuốc kích thích hệ cholinergic khác, REMINYL có thể gây choáng váng và ngủ gà, tức là ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt trong tuần khởi đầu điều trị đầu tiên.

Tác dụng ngoại ý

Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng

Dữ liệu mù đôi – Phản ứng ngoại ý báo cáo ở tần suất $\geq 1\%$

Tính an toàn của REMINYL được đánh giá trên 4457 bệnh nhân sa sút trí tuệ thể Alzheimer từ nhẹ đến trung bình nặng, những người đã tham gia trong 7 nghiên cứu mù đôi, kiểm chứng giả dược.

Phản ứng ngoại ý báo cáo ở tần suất $\geq 1\%$ khi điều trị với REMINYL - được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Phản ứng ngoại ý báo cáo ở tần suất $\geq 1\%$ khi điều trị với REMINYL - ở 7 nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược		
Hệ thống/cơ quan	REMINYL (n=2932)	Giả dược (n=1525)
Tác dụng ngoại ý	%	%
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Giảm thèm ăn	5,2	1,4
Biếng ăn	3,8	1,0
Rối loạn tâm thần		
Trầm cảm	4,2	2,9
Rối loạn hệ thần kinh trung ương		
Choáng váng	8,9	4,6
Đau đầu	7,6	5,4
Run	2,0	0,8
Ngất	1,8	0,7
Hôn mê	1,7	0,7
Buồn ngủ	1,7	0,8
Rối loạn tim mạch		
Chậm nhịp	1,2	0,3

Bảng 1. Phản ứng ngoại ý báo cáo ở tần suất $\geq 1\%$ khi điều trị với REMINYL - ở 7 nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược		
Hệ thống/cơ quan Tác dụng ngoại ý	REMINYL (n=2932) %	Giả dược (n=1525) %
Rối loạn tiêu hóa		
Buồn nôn	25,0	7,6
Ói	12,8	3,1
Tiêu chảy	9,0	6,3
Đau bụng	2,4	0,9
Đau vùng bụng trên	2,0	1,4
Khó tiêu	1,8	1,3
Khó chịu ở dạ dày	1,6	0,6
Khó chịu vùng bụng	1,0	0,4
Rối loạn mô dưới da & vùng da		
Tăng tiết mồ hôi	1,2	0,7
Rối loạn mô liên kết và cơ xương		
Cơ thất cơ	1,5	0,8
Rối loạn chung và tình trạng cơ thể		
Mệt mỏi	4,0	2,2
Suy nhược	2,3	1,7
Không khỏe	1,4	0,7
Các chỉ số khác		
Giảm cân	5,1	1,4

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên có kiểm chứng, tính an toàn của REMINYL dạng viên nang giải phóng kéo dài, ngày một lần có tần suất tương tự như REMINYL dạng viên nén. Buồn nôn và ói là hai tác dụng ngoại ý thường gặp nhất thường xảy ra trong thời gian điều chỉnh liều, kéo dài khoảng hơn 1 tuần trong hầu hết các trường hợp và đa số bệnh nhân chỉ có một cơn. Kê toa các thuốc chống nôn và đảm bảo uống đủ nước sẽ cải thiện tình hình.

Phản ứng ngoại ý – Dữ liệu nhãn mở báo cáo với tần suất $\geq 1\%$

Tính an toàn của REMINYL được đánh giá trên 1454 bệnh nhân sa sút trí tuệ thể Alzheimer từ nhẹ đến trung bình nặng, những người đã tham gia trong 5 nghiên cứu mở. Thông tin trình bày trong phần này được lấy từ dữ liệu tổng hợp.

Phản ứng ngoại ý báo cáo ở tần suất $\geq 1\%$ khi điều trị với REMINYL- không được trình bày ở Bảng 1 bao gồm té ngã, với tần suất 6,5% trong 5 nghiên cứu mở.

Dữ liệu mù đôi, nhãn mở – Phản ứng ngoại ý báo cáo ở tần suất $<1\%$

Phản ứng ngoại ý bổ sung được báo cáo ở tần suất $<1\%$ % khi điều trị với REMINYL trong các dữ liệu mù đôi, nhãn mở được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Phản ứng ngoại ý báo cáo ở tần suất <1% khi điều trị với REMINYL ở các nghiên cứu mù đôi hoặc nhãn mở

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Mất nước

Rối loạn hệ thần kinh trung ương

Bất thường vị giác, ngủ nhiều, dị cảm

Rối loạn ở mắt

Đỏ mắt, thị giác

Rối loạn tim

Block nhĩ thất mức độ một, hồi hộp, chậm nhịp xoang, ngoại tâm thu trên thất

Rối loạn mạch

Đỏ bừng, hạ áp

Rối loạn tiêu hóa

Nôn khan

Rối loạn mô liên kết và cơ xương

Yếu cơ

Ở Bảng 3, các tác dụng ngoại ý được trình bày theo phân loại tần suất dựa trên tần suất trong các nghiên cứu lâm sàng.

Bảng 3. Các tác dụng ngoại ý được xác định trong thời gian đưa ra thị trường và kinh nghiệm điều trị với REMINYL theo tần suất ước tính dựa trên các nghiên cứu lâm sàng

Rối loạn hệ miễn dịch

Không thường gặp – Quá mẫn

Rối loạn tâm thần

Thường gặp – Ảo giác

Không thường gặp – Ảo thị, Ảo thanh

Rối loạn tai nghe và mê đạo

Không thường gặp – ù tai

Rối loạn tim mạch

Thường gặp – Cao huyết áp

Rối loạn hệ gan - mật

Hiếm gặp – Viêm gan

Các chỉ số khác

Không thường gặp - Tăng men gan

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

Quá liều

Triệu chứng

Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều của galantamin có thể xảy ra tương tự như sự quá liều của các thuốc kích thích cholinergic khác. Những tác dụng này thường ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương, hệ phó giao cảm và đám rối thần kinh cơ. Ngoài triệu chứng yếu cơ và rung cơ cục bộ, một số hay tất cả những biểu hiện của cơn cholinergic có thể khởi phát: nôn ói dữ dội, co thắt ống tiêu hóa, tăng tiết nước bọt, chảy nước mắt, tiểu tiện, đại tiện, toát mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, ngã quỵ và co giật. Tăng yếu cơ cùng với tăng tiết khí quản và co thắt phế quản có thể dẫn tới nguy hiểm tính mạng do ngạt thở.

Có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường của Torsade de Pointes, kéo dài khoảng QT, nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và mất ý thức ngắn có liên quan đến việc quá liều galantamin do vô ý. Trong

một trường hợp đã biết được liều, 8 viên nén hàm lượng 4 mg (tổng 32 mg) đã được uống vào bụng trong một ngày.

Hai trường hợp nữa do vô tình uống 32 mg (buồn nôn, nôn, khô miệng; buồn nôn, nôn, đau ngực vùng dưới xương ức) và một trường hợp uống 40 mg (nôn) dẫn đến phải nằm viện để quan sát về sự hồi phục. Một bệnh nhân, người đã được kê đơn 24 mg/ngày và có tiền sử bị ảo giác trên 2 năm, đã uống nhầm 24 mg ngày 2 lần trong 34 ngày và ảo giác tiến triển cần phải nhập viện. Một bệnh nhân khác, người đã được kê đơn 16 mg/ngày hỗn dịch uống, đã vô tình uống 160 mg (40 mL) đã vã mồ hôi, nôn, 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.

Điều trị

Các biện pháp hỗ trợ thông thường nên được sử dụng trong mọi trường hợp quá liều. Đối với những ca nặng, thuốc kháng cholinergic như atropine được sử dụng như antidote cho các thuốc kích thích hệ cholinergic. Liều khởi đầu nên là 0,5-1 mg tiêm tĩnh mạch, các liều kế tiếp dựa vào đáp ứng lâm sàng. Nên liên lạc với trung tâm kiểm soát độc chất để có được những thông tin mới nhất về cách xử trí quá liều bởi vì những chiến lược quản lý quá liều đang phát triển liên tục.

TÍNH CHẤT DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc chống sa sút trí tuệ, ATC code: N06DA04.

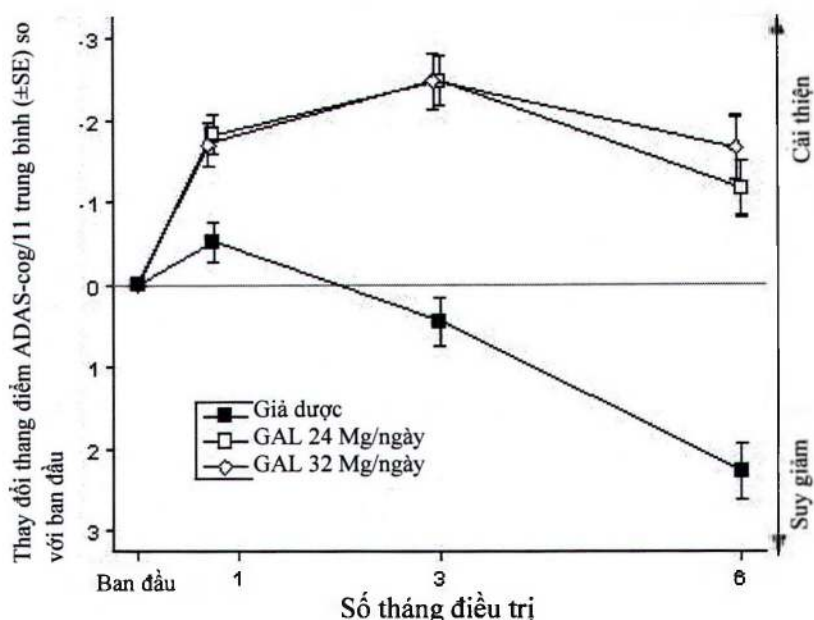
Galantamin, một alkaloid bậc 3, là một thuốc ức chế cạnh tranh, chọn lọc và có thể đảo ngược đối với acetylcholinesterase. Ngoài ra, galantamin làm gia tăng tác động nội tại của acetylcholin lên receptor nicotin, có lẽ thông qua việc gắn kết vào một vị trí allosteric của receptor. Kết quả là có thể đạt được một sự gia tăng hoạt tính của hệ cholinergic liên quan tới việc cải thiện chức năng nhận thức ở những bệnh nhân sa sút trí tuệ loại Alzheimer.

Các nghiên cứu lâm sàng

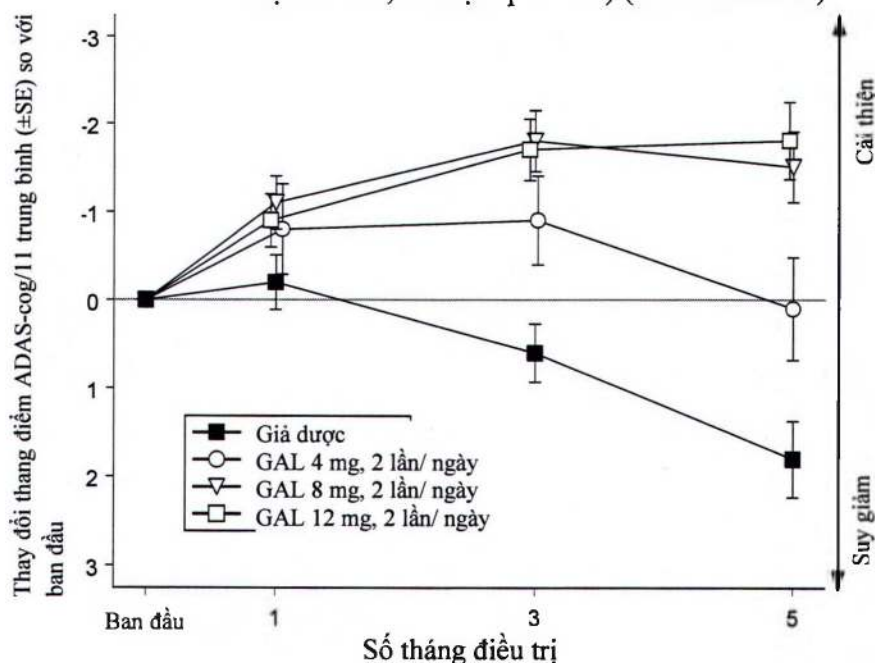
Các liều dùng của REMINYL cho hiệu quả kiểm soát bệnh trong các thử nghiệm lâm sàng là 16, 24 và 32 mg/ngày. Trong các liều này, liều 16 và 24 mg/ngày được tin rằng có tỉ số giữa hiệu quả/nguy cơ tốt nhất và được coi như là các liều khuyến nghị sử dụng. Hiệu quả của galantamin đã được nghiên cứu bằng cách sử dụng 4 cách đánh giá kết quả đặc trưng là: ADAS-Cog (Đánh giá nhận thức dựa trên hoạt động), CIBIC-Plus (Lượng giá toàn bộ bởi các bác sĩ độc lập dựa trên phỏng vấn lâm sàng với người bệnh và người săn sóc), đánh giá các hoạt động của cuộc sống hàng ngày và bản đánh giá tâm thần kinh, NPI (Thang đo lường các rối loạn hành vi).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, hoạt động của các bệnh nhân điều trị bằng galantamin đánh giá bằng ADAS-Cog (Xem hình) và CIBIC-plus tốt hơn một cách ổn định và có ý nghĩa thống kê so với các bệnh nhân dùng giả dược. Các bệnh nhân được điều trị trong 6 tháng bằng galantamin có điểm ADAS-Cog cải thiện một cách đáng kể so với điểm ban đầu của họ. So với các bệnh nhân không được điều trị, nhóm điều trị galantamin đạt được một lợi ích đáng kể và duy trì chức năng nhận thức. Điều trị bằng galantamin cũng đã giữ được các hoạt động của cuộc sống hàng ngày như ăn mặc, vệ sinh, chuẩn bị bữa ăn. Những điều này được lượng giá bằng *Đánh giá Sự Bất lực trong Sa sút trí tuệ* (DAD) và *Hợp tác Nghiên cứu Bệnh Alzheimer* (ADCS)-*Bản đánh giá ADL*, lượng giá liên quan tới người săn sóc. Các liều 16 và 24 mg galantamin mỗi ngày duy trì điểm NPI trong suốt giai đoạn nghiên cứu trong khi điểm của bệnh nhân dùng giả dược giảm một cách rõ rệt, như là hậu quả của sự xuất hiện rối loạn hành vi.

Hình 1: Thay đổi trung bình ($\pm$ SE) từ điểm bắt đầu trong thang điểm ADAS-cog/11 (dữ liệu quan sát) (dữ liệu tổng hợp GAL-USA-1 và GAL-INT-1)



Hình 2: Thay đổi trung bình ($\pm$ SE) từ điểm bắt đầu trong thang điểm ADAS-cog/11 (tất cả bệnh nhân, dữ liệu quan sát) (GAL-USA-10)



Điều trị dài ngày (Kết hợp của thử nghiệm mù đôi trong 6 tháng và tiếp theo bởi 6 tháng điều trị mờ) cho thấy rằng nhận thức của bệnh nhân và hoạt động chức năng thì được duy trì trong suốt năm. Hiệu quả của viên nang REMINYL giải phóng kéo dài được nghiên cứu trong một thử nghiệm có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi trên bệnh nhân Alzheimer. Bệnh nhân uống galantamin 8 mg/ngày trong 4 tuần, sau đó uống tiếp galantamin 16 mg/ngày trong 4 tuần. Tại tuần thứ 8, liều có thể tăng đến 24 mg/ngày dựa vào độ an toàn và khả năng dung nạp, và có thể giảm đến 16 mg/ngày vào tuần thứ 12. Liều lựa chọn tại tuần thứ 12 sẽ cố định cho thời gian còn lại của 6 tháng điều trị. Trong phân tích hiệu quả ban đầu của đề cương thiết kế cho 2 điểm kết thúc (ADAS-cog/11 và CIBIC-plus) tại cùng

tháng 6, REMINYL giải phóng kéo dài cho thấy cải thiện có ý nghĩa hơn giả được chỉ trên ADAS-cog/11. Thêm vào đó, REMINYL giải phóng kéo dài cải thiện có ý nghĩa thống kê các hoạt động sống hàng ngày (ADCS-ADL) tốt hơn giả được, một tiêu chuẩn quan trọng thứ 2 để đánh giá hiệu quả. Các kết quả về hiệu quả là tương tự nhau ở viên nang REMINYL giải phóng kéo dài và viên nén REMINYL, một thuốc được coi như hoạt chất kiểm chứng trong nghiên cứu này.

Đặc tính dược động học

Galantamin là thuốc có thanh thải thấp (thanh thải huyết tương vào khoảng 300 mL/phút) với thể tích phân bố trung bình (V_{dss} trung bình 175 L). Thải của galantamin theo hàm số mũ bậc 2, với thời gian bán thải tận cùng khoảng 7-8 giờ.

Sau khi uống 1 liều duy nhất 8mg galantamin, sự hấp thu xảy ra nhanh chóng với nồng độ đỉnh huyết tương là 43 ± 13 ng/mL, đạt được sau 1,2 giờ và diện tích dưới đường cong trung bình (AUC) là 427 ± 102 ng.giờ/mL. Khả dụng sinh học tuyệt đối của galantamin đường uống là 88,5%. Uống galantamin chung với thức ăn sẽ làm giảm tốc độ hấp thu (C_{max} giảm khoảng 25%), nhưng không ảnh hưởng đến mức độ nó được hấp thu (AUC).

Sau khi uống liều lặp lại 12 mg galantamin 2 lần/ngày, trung bình của nồng độ đáy – đỉnh dao động giữa 30 và 90 ng/mL. Dược động học của galantamin thì tuyến tính trong khoảng liều từ 4-16 mg x 2 lần/ngày.

7 ngày sau khi uống 1 liều duy nhất 4mg 3H -galantamin, 90-97% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 2,2-6,3% trong phân. Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống, 18-22% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng galantamin không đổi trong vòng 24 giờ, với thanh thải qua thận khoảng 65 mL/phút, tương đương với 20-25% tổng lượng thanh thải huyết tương.

Các con đường chuyển hóa chính là: N-oxy hóa, N-demethyl hóa, O-demethyl hóa, glucuronid hóa và epime hóa. O-demethyl thì quan trọng hơn nhiều ở những người chuyển hóa mạnh của CYP2D6. Mức độ bài tiết của tổng hoạt tính phóng xạ trong nước tiểu và phân không khác biệt giữa những người chuyển hóa mạnh và những người chuyển hóa kém. Các nghiên cứu *in vitro* đã xác định rằng cytochrome P450 2D6 và 3A4 là những iso enzyme cytochrome P450 chính tham gia vào sự chuyển hóa galantamin.

Trong huyết tương của những người chuyển hóa mạnh và kém, dạng galantamin không đổi và các glucuronid của nó đại diện cho phần lớn hoạt tính phóng xạ của mẫu. Trong huyết tương của những người chuyển hóa mạnh, glucuronid của O-desmethyl- galantamin thì cũng quan trọng.

Không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào của galantamin (nor galantamin, O-desmethyl-galantamin và O-desmethyl-norgalantamin) được phát hiện dưới dạng không kết hợp trong huyết tương của những người chuyển hóa mạnh và chuyển hóa kém sau 1 liều duy nhất. Norgalantamin có thể được phát hiện trong huyết tương ở những bệnh nhân sau khi sử dụng nhiều lần, nhưng không vượt quá 10% nồng độ galantamin.

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân cho rằng nồng độ galantamin trong huyết tương ở những bệnh nhân Alzheimer cao hơn 30-40% so với người trẻ khỏe mạnh.

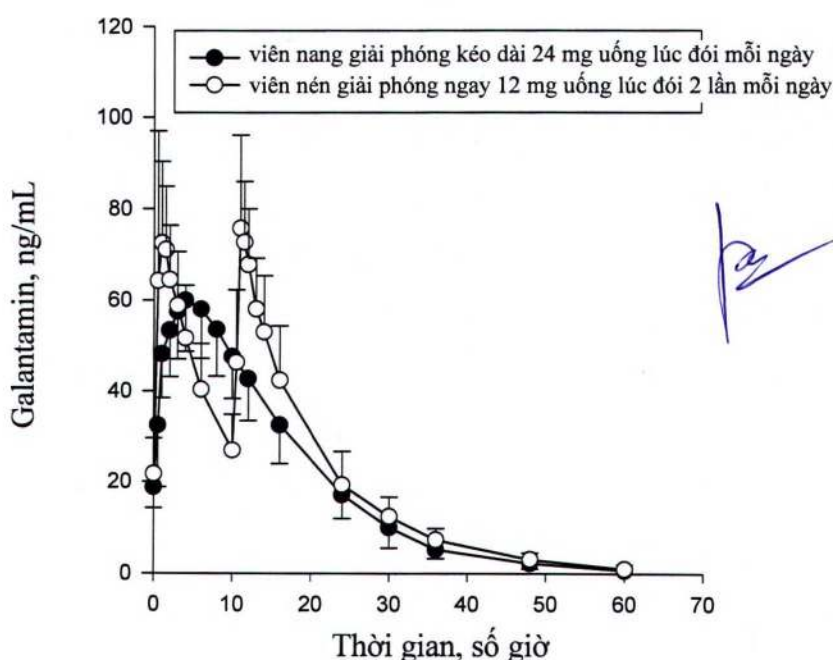
Dược động học của galantamin ở những người suy chức năng gan nhẹ (thang điểm Child-Pugh 5-6) thì tương tự như ở người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan trung bình (thang điểm Child-Pugh 7-9), diện tích dưới đường cong và thời gian bán thải của galantamin tăng khoảng 30% (xem *Liều dùng và cách sử dụng*).

Sự phân bố của galantamin được nghiên cứu trên những người trẻ có chức năng thận khác nhau. Thải trừ của galantamin giảm cùng với sự giảm thanh thải creatinin. Nồng độ galantamin trong huyết tương gia tăng 38% ở những người suy chức năng thận trung bình (thanh thải creatin = 52-104 mL/phút) và tăng 67% ở những người suy thận nặng (thanh thải creatinin = 9-51 mL/phút) so với những người khỏe mạnh cùng độ tuổi và cân nặng (thanh thải creatinin ≥ 121 mL/phút). Phân tích và mô phỏng dược động học trên dân số thống kê cho thấy rằng không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân Alzheimer có suy thận miễn là thanh thải creatinin tối thiểu là 9 mL/phút (xem *Liều dùng và cách sử dụng*) bởi vì thanh thải của galantamin thấp ở những bệnh nhân Alzheimer.

Gắn kết protein huyết tương: Gắn kết protein huyết tương của galantamin thấp: $17,7 \pm 0,8\%$. Trong máu toàn phần, galantamin chủ yếu được phân phối ở hồng cầu (52,7%), dịch huyết tương (39%) trong khi phần galantamin gắn kết với protein huyết tương chỉ có 8,4%. Tỷ lệ về nồng độ của galantamin trong máu toàn phần so với huyết tương là 1,17.

Trong một nghiên cứu sinh khả dụng giai đoạn ổn định, viên nang REMINYL giải phóng kéo dài, ngày một lần 24 mg, cho thấy tương đương sinh học với viên nén giải phóng tức thì 12 mg ngày 2 lần về giá trị AUC_{24h} và C_{min} . Giá trị C_{max} của liều 24 mg ngày một lần viên nang REMINYL giải phóng kéo dài đạt được sau 4,4 giờ, thấp hơn khoảng 24% so với viên nén giải phóng tức thì liều 12 mg ngày 2 lần. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng giai đoạn ổn định của liều 24 mg ngày một lần viên nang REMINYL giải phóng kéo dài. Trong một nghiên cứu tính tỷ lệ liều của viên nang REMINYL giải phóng kéo dài ở người già khỏe mạnh và người lớn trẻ hơn, nồng độ huyết tương giai đoạn ổn định đạt được trong vòng 6 ngày tại các liều (8, 16 và 24 mg) ở cả 2 nhóm. Dược động học giai đoạn ổn định có tỷ lệ với liều trong nghiên cứu liều từ 8 mg đến 24 mg ở cả 2 nhóm.

Hình 3: Biểu đồ tuyến tính so sánh trung bình nồng độ galantamin huyết tương – thời gian.



Các số liệu an toàn tiền lâm sàng

Tất cả các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng khác liên quan đến việc kê toa đều có trong các mục tương ứng.

ĐẶC ĐIỂM CỦA THUỐC

Tá dược

Các tá dược là diethyl phthalat, ethylcellulose, gelatin, hypromellose, macrogol 400, tinh bột ngô, sucrose, titan dioxit (E171). Viên nang 16 mg có chứa thêm sắt oxit đỏ (E172).

Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất cho tất cả các vùng khí hậu.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.

Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C .

Bản chất và số lượng bao bì

Viên nang giải phóng kéo dài: được đóng gói trong vỉ PVC-PE-PVDC/nhôm chứa 7 viên 8 mg, 16 mg. Các vỉ được đóng trong hộp giấy carton. Mỗi hộp chứa 4 vỉ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Giữ ngoài tầm tay trẻ em.

NHÀ MÁY SẢN XUẤT

Sản xuất bán thành phẩm các hạt thuốc giải phóng kéo dài tại:

Janssen Pharmaceutica NV, Lammerdries 55, Olen, B- 2250, Bỉ.

Kiểm nghiệm, xuất xưởng các hạt thuốc giải phóng kéo dài tại:

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, B-2340, Bỉ.

Đóng nang, đóng gói sơ cấp, thứ cấp, kiểm nghiệm và xuất xưởng thành phẩm tại:

JANSSEN CILAG S.P.A., Via C. Janssen (loc. Borgo S. Michele) - 04100 Latina, Ý

Công ty đăng ký: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/ Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:

VPĐD Janssen-Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh.

ĐT: +84 8 38214828

E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com

Phiên bản: CCDS 20May2011.

PI Reminyl PR 16mg CCDS 20May2011_v3

Ngày sửa đổi: 10/09/2015.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

77
IMITEN