https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Zanladyne

1. Tên thuốc

Zanladyne 4

Zanladyne 8

Zanladyne 12

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

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Zanladyne 4

Galantamine.....4 mg

(dưới dạng galantamine hydrobromide 5,126 mg)

Zanladyne 8

Galantamine.....8 mg

(dưới dạng galantamine hydrobromide 10,253 mg)

Zanladyne 12

Galantamine.....12 mg

(dưới dạng galantamine hydrobromide 15,379 mg)

Thành phần tá dược:

Zanladyne 4: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, yellow iron oxide.

Zanladyne 8: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, red iron oxide.

Zanladyne 12: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, yellow iron oxide, red iron oxide.

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Zanladyne 4: Viên nén tròn, bao phim màu vàng nhạt, hai mặt khum, một mặt khắc "4", một mặt trơn.

Zanladyne 8: Viên nén tròn, bao phim màu hồng, hai mặt khum, một mặt khắc "8", một mặt trơn.

Zanladyne 12: Viên nén tròn, bao phim màu nâu nhạt, hai mặt khum, một mặt khắc " ", một mặt khắc "12".

5. Chỉ định

Zanladyne được chỉ định điều trị chứng sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến trung bình.

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Zanladyne được dùng bằng đường uống, 2 lần/ngày, tốt nhất vào bữa ăn sáng và tối. Đảm bảo uống đầy đủ nước trong quá trình điều trị.

Liều dùng

Người lớn/người cao tuổi

Trước khi bắt đầu điều trị

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

Liều khởi đầu

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

https://trungtamthuoc.com/

Liều duy trì

- Sự dung nạp và liều dùng galantamine nên được đánh giá lại đều đặn, tốt nhất là trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Sau đó, nên đánh giá lại định kỳ các lợi ích lâm sàng của galantamine và khả năng dung nạp của bệnh nhân. Có thể tiếp tục điều trị duy trì miễn là còn lợi ích điều trị và bệnh nhân dung nạp được galantamine. Việc ngưng điều trị nên được xem xét khi không còn bằng chứng về hiệu quả hoặc bệnh nhân không thể dung nạp thuốc.
- Liều duy trì khởi đầu là 16 mg/ngày (8 mg x 2 lần/ngày) và bệnh nhân nên được duy trì ở mức liều này ít nhất 4 tuần.
- Việc tăng liều duy trì lên 24 mg/ngày (12 mg x 2 lần/ngày) sẽ được cân nhắc trên từng bệnh nhân sau khi có những đánh giá đúng đắn về lợi ích lâm sàng và khả năng dung nạp.
- Ở những bệnh nhân không tăng đáp ứng lâm sàng hoặc có dấu hiệu không dung nạp với liều 24 mg/ngày, nên cân nhắc giảm liều xuống 16 mg/ngày.

Sự ngưng thuốc

Không có tác dụng hồi phục khi ngưng điều trị đột ngột (như chuẩn bị phẫu thuật).

Suy thận

- Nồng độ galantamine trong huyết tương có thể cao hơn ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng.
- Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 9 ml/phút.
- Chống chỉ định sử dụng galantamine ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 9 ml/phút.

Suy gan

- Nồng độ galantamine trong huyết tương có thể tăng ở bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng.
- Ở những bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh từ 7 – 9), dựa trên mô hình dược động học, nên khởi đầu với liều 4 mg x 1 lần/ngày, tốt nhất vào buổi sáng trong ít nhất 1 tuần. Sau đó, nên tiếp tục điều trị với liều 4 mg x 2 lần/ngày trong ít nhất 4 tuần. Ở những bệnh nhân này, liều không được vượt quá 8 mg x 2 lần/ngày.
- Chống chỉ định sử dụng galantamine ở những bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9).
- Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ.

Điều trị đồng thời

Cần xem xét giảm liều ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4 mạnh.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng galantamine cho trẻ em.

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn với galantamine hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Trong trường hợp không có dữ liệu về việc sử dụng galantamine ở những bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9) và ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 9 ml/phút, chống chỉ định galantamine ở những đối tượng này. Chống chỉ định galantamine ở những bệnh nhân suy gan và suy thận nặng.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Các thể sa sút trí tuệ

Zanladyne được chỉ định điều trị sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến trung bình. Lợi ích của galantamine ở những bệnh nhân sa sút trí tuệ các thể khác hoặc các thể của suy giảm trí nhớ khác chưa được chứng minh. Trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài 2 năm ở những người suy giảm nhận thức nhẹ (loại suy giảm trí nhớ nhẹ hơn không đáp ứng các tiêu chí của bệnh Alzheimer), liệu pháp galantamine không chứng minh được 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 galantamine cao hơn đáng kể so với nhóm dùng giả dược: 14/1026 (1,4%) bệnh nhân dùng galantamine và 3/1022 (0,3%) bệnh nhân dùng giả dược. Bệnh nhân tử vong do nhiều nguyên nhân khác nhau. Khoảng một nửa số ca tử vong do galantamine dường như là do các nguyên nhân tim mạch khác (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 do bệnh Alzheimer vẫn chưa được biết rõ.

Không có sự gia tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm sử dụng galantamine được quan sát thấy trong một nghiên cứu dài hạn, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược ở 2045 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer mức độ nhẹ đến trung bình. Tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng giả dược cao hơn đáng kể so với nhóm dùng galantamine. Có 56/1021 (5,5%) ca tử vong ở nhóm dùng giả dược và 33/1024 (3,2%) ca tử vong ở nhóm dùng galantamine (tỷ số nguy cơ và khoảng tin cậy 95% là 0,58 [0,37; 0,89]; p = 0,011).

Chẩn đoán sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer nên được thực hiện theo hướng dẫn hiện hành của bác sĩ có kinh nghiệm. Điều trị bằng galantamine nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ và chỉ nên bắt đầu điều trị nếu có người chăm sóc, thường xuyên theo dõi bệnh nhân dùng thuốc.

Phản ứng da nghiêm trọng

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

https://trungtamthuoc.com/

Theo dõi cân nặng

Bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer bị sụt cân. Việc điều trị bằng những thuốc ức chế cholinesterase, bao gồm galantamine, đều liên quan đến tình trạng sụt cân ở những bệnh nhân này. Do đó cần theo dõi cân nặng bệnh nhân trong quá trình điều trị.

Những trường hợp cần thận trọng

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

- *Tim mạch:* Do tác dụng dược lý, các thuốc tác dụng giống cholin có thể có những tác động của trương lực thần kinh đối giao cảm lên nhịp tim, bao gồm nhịp tim chậm và tất cả các loại block nhĩ thất. Điều này có thể đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân bị "hội chứng suy nút xoang" hoặc có các rối loạn dẫn truyền trên thất hoặc đang sử dụng đồng thời các 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 (ví dụ: tăng kali máu, hạ kali máu).

  Do đó, cần thận trọng khi dùng galantamine cho bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, ví dụ giai đoạn sau nhồi máu cơ tim tức thì, rung nhĩ mới khởi phát, block tim độ 2 trở lên, cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim sung huyết, đặc biệt là độ III – IV, phân độ suy tim theo chức năng của Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA).

  Trong một phân tích tổng hợp các nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân bị bệnh Alzheimer được điều trị bằng galantamine, sự gia tăng nhất định tỷ lệ các tác dụng không mong muốn trên tim mạch đã được quan sát thấy.

- *Tiêu hóa:* Đối với những bệnh nhân có nguy cơ khởi phát loét đường tiêu hóa, ví dụ như những người có tiền sử bị loét hoặc những người dễ mắc các tình trạng này, bao gồm những bệnh nhân đang dùng đồng thời thuốc chống viêm không steroid (NSAIDS), cần được theo dõi các triệu chứng. Không khuyến cáo sử dụng galantamine ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn dạ dày-ruột hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật đường tiêu hóa.

- *Thần kinh:* Co giật đã được báo cáo trên bệnh nhân sử dụng galantamine. Cơn co giật cũng có thể là biểu hiện của bệnh Alzheimer. Trong một số trường hợp hiếm, tăng trương lực cholinergic có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng ngoại tháp.

  Trong một phân tích tổng hợp các nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân bị sa sút trí tuệ Alzheimer được điều trị bằng galantamine, các biến cố mạch máu não được ghi nhận là không phổ biến. Cần cân nhắc khi dùng galantamine cho bệnh nhân bị bệnh mạch máu não.

- *Hô hấp, ngực và trung thất:* Các thuốc có tác dụng giống cholin nên được kê đơn thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn hoặc nhiễm trùng phổi thể hoạt động (ví dụ viêm phổi).

- *Thận và tiết niệu:* Việc sử dụng galantamine không được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

- *Phẫu thuật và các thủ thuật y khoa:* Galantamine, như một thuốc có tác dụng giống cholin, có khả năng làm giãn cơ kiểu succinylcholine quá mức trong khi gây mê, đặc biệt là trong trường hợp thiếu hụt enzym pseudocholinesterase.

Tá dược

Zanladyne có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng nào về việc phơi nhiễm galantamine trong thời kỳ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu galantamine có được bài tiết qua sữa mẹ hay không và không có nghiên cứu nào ở phụ nữ đang cho con bú. Vì vậy, không nên cho con bú khi đang dùng galantamine.

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng của galantamine đối với khả năng sinh sản ở người chưa được đánh giá.

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

Galantamine có ảnh hưởng từ nhỏ đến trung bình trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các triệu chứng bao gồm hoa mắt và buồn ngủ, đặc biệt là trong vài tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

- Do cơ chế tác dụng, không nên dùng đồng thời galantamine với các thuốc có tác dụng giống cholin khác (như ambenonium, donepezil, neostigmine, pyridostigmine, rivastigmine hoặc pilocarpine dùng đường toàn thân). Galantamine đối kháng với tác dụng của thuốc kháng cholinergic. Khi ngừng đột ngột thuốc kháng cholinergic như atropine, có thể có nguy cơ làm trầm trọng thêm tác dụng của galantamine. Như với các thuốc có tác dụng giống cholin khác, tương tác dược lực học có thể xảy ra với các thuốc làm chậm đáng kể nhịp tim (như digoxin, thuốc chẹn beta, một số thuốc chẹn calci và amiodaron). Cần thận trọng với các thuốc có thể gây xoắn đỉnh. Điện tâm đồ nên được xem xét trong những trường hợp này.

- Galantamine, như một thuốc có tác dụng giống cholin, có khả năng làm giãn cơ kiểu succinylcholine quá mức trong khi gây mê, đặc biệt là trong trường hợp thiếu hụt enzym pseudocholinesterase.

https://trungtamthuoc.com/

Tương tác dược động học

- Galantamine chuyển hóa qua nhiều con đường và được thải trừ qua thận. Khả năng xảy ra các tương tác có ý nghĩa lâm sàng là thấp. Tuy nhiên, sự xuất hiện của các tương tác đáng kể có thể liên quan đến lâm sàng trong một số trường hợp.
- Dùng chung với thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu của galantamine nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Khuyến cáo nên dùng galantamine cùng với thức ăn để giảm thiểu tác dụng không mong muốn cholinergic.
- *Ảnh hưởng của các thuốc khác lên sự chuyển hóa galantamine:*
  + Các nghiên cứu tương tác thuốc cho thấy sinh khả dụng của galantamine tăng khoảng 40% khi dùng đồng thời paroxetine (chất ức chế mạnh CYP2D6), tăng 30% và 12% khi uống cùng với ketoconazole và erythromycin (chất ức chế CYP3A4). Do đó, trong thời gian đầu điều trị với các thuốc ức chế mạnh CYP2D6 (ví dụ quinidine, paroxetine hoặc fluoxetine) hoặc CYP3A4 (ví dụ ketoconazole hoặc ritonavir), bệnh nhân có thể bị tăng tần suất tác dụng không mong muốn cholinergic, chủ yếu là buồn nôn và nôn. Trong những trường hợp này, cần dựa trên khả năng dung nạp để cân nhắc giảm liều duy trì galantamine.
  + Memantine, một chất đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA), với liều 10 mg x 1 lần/ngày trong 2 ngày, sau đó 10 mg x 2 lần/ngày trong 12 ngày, không ảnh hưởng đến dược động học của galantamine (tương tự như khi uống viên nang galantamine giải phóng kéo dài 16 mg x 1 lần/ngày) ở trạng thái ổn định.
- *Ảnh hưởng của galantamine lên sự chuyển hóa của các thuốc khác:*
  + Ở liều điều trị 24 mg/ngày, galantamine không ảnh hưởng đến động học của digoxin mặc dù có thể xảy ra các tương tác dược lực học.
  + Liều điều trị của galantamine 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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10)

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn.

Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)

- *Chuyển hóa và dinh dưỡng:* Giảm thèm ăn, mất nước.
- *Tâm thần:* Ảo giác, trầm cảm.
- *Hệ thần kinh:* Ngất, hoa mắt, run, đau đầu, buồn ngủ, hôn mê.
- *Tim:* Nhịp tim chậm.
- *Mạch:* Tăng huyết áp.
- *Tiêu hóa:* Đau bụng, đau bụng trên, tiêu chảy, khó tiêu, khó chịu ở bụng.
- *Cơ xương và mô liên kết:* Co thắt cơ.
- *Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc:* Mệt mỏi, suy nhược, khó chịu.
- *Các chỉ số xét nghiệm:* Giảm cân.
- *Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng:* Té ngã, vết thương hở.

Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100)

- *Hệ miễn dịch:* Quá mẫn.
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng:* Mất nước.
- *Tâm thần:* Ảo giác thị giác, ảo giác thính giác.
- *Hệ thần kinh:* Dị cảm, loạn vị giác, mất ngủ, co giật*.
- *Mắt:* Nhìn mờ.
- *Tai và tai trong:* Ù tai.
- *Tim:* Ngoại tâm thu thất, block nhĩ thất độ 1, chậm nhịp xoang, đánh trống ngực.
- *Mạch:* Hạ huyết áp, đỏ bừng.
- *Tiêu hóa:* Nôn khan.
- *Da và mô dưới da:* Tăng tiết mồ hôi.
- *Cơ xương và mô liên kết:* Yếu cơ.
- *Các chỉ số xét nghiệm:* Tăng enzym gan.

Hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1000)

- *Tim:* Block nhĩ thất hoàn toàn.
- *Gan-mật:* Viêm gan.
- *Da và mô dưới da:* Hội chứng Stevens-Johnson, mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính, hồng ban đa dạng.

* Các tác dụng liên quan được ghi nhận với nhóm thuốc chống sa sút trí tuệ ức chế acetylcholinesterase bao gồm co giật/động kinh.

https://trungtamthuoc.com/

13. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều đáng kể galantamine được dự đoán tương tự như khi dùng quá liều các thuốc có tác dụng giống cholin khác. Những tác động này thường ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, hệ phó giao cảm và chỗ nối thần kinh cơ. Ngoài yếu cơ hoặc co giật, một số hoặc tất cả các dấu hiệu của cơn cholinergic có thể khởi phát: buồn nôn dữ dội, 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, ngã quỵ và co giật. Tăng yếu cơ cùng với tăng tiết khí quản và co thắt phế quản có thể dẫn đến tổn thương đường hô hấp trên đe dọa tính mạng.

Các trường hợp sau lưu hành xảy ra xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT, nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và mất nhanh ý thức đã được báo cáo sau khi vô tình uống phải galantamine. Đã có một trường hợp uống phải 8 viên 4 mg (32 mg).

Hai trường hợp khác do vô tình nuốt phải 32 mg (buồn nôn, nôn và khô miệng; buồn nôn, nôn và đau vùng hạ vị) và một trường hợp uống 40 mg (nôn mửa) dẫn đến phải nhập viện trong thời gian ngắn để theo dõi và hồi phục hoàn toàn. Một bệnh nhân có tiền sử ảo giác trong vòng hai năm được kê đơn 24 mg/ngày đã bị nhầm thành 24 mg x 2 lần/ngày trong 34 ngày khiến ảo giác phát triển dẫn đến nhập viện.

Một bệnh nhân khác được kê đơn dung dịch uống 16 mg/ngày, uống nhầm thành 160 mg (40 ml) và có triệu chứng đổ mồ hôi, nôn, nhịp tim chậm và ngất xỉu một giờ sau đó, phải nhập viện điều trị. Các triệu chứng biến mất trong vòng 24 giờ.

Xử trí

Các biện pháp hỗ trợ thông thường nên được sử dụng trong mọi trường hợp quá liều. Đối với những trường hợp nặng, thuốc kháng cholinergic như atropine có thể được sử dụng như thuốc giải độc chung cho các thuốc có tác dụng giống cholin. Liều khởi đầu từ 0,5 đến 1,0 mg tiêm tĩnh mạch, các liều kế tiếp dựa trên đáp ứng lâm sàng.

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

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống sa sút trí tuệ; thuốc kháng cholinesterase.

Mã ATC: N06DA04.

Cơ chế tác dụng

Galantamine, một alkaloid bậc ba, là một thuốc ức chế cạnh tranh, chọn lọc, và có thể đảo ngược của acetylcholinesterase. Ngoài ra, galantamine làm gia tăng tác động nội tại của acetylcholine trên các thụ thể nicotinic, có thể thông qua việc gắn kết vào một vị trí allosteric của thụ thể. Do vậy, một sự gia tăng hoạt tính của hệ cholinergic liên quan đến việc cải thiện chức năng nhận thức có thể đạt được ở những bệnh nhân bị sa sút trí tuệ do Alzheimer.

15. Đặc tính dược động học

Galantamine là một hợp chất kiềm có một hằng số ion hóa (pKa 8,2). Galantamine hơi thân dầu và có hệ số phân bố dầu/nước (Log P) giữa n-octanol/dung dịch đệm (pH 12) là 1,09. Độ hòa tan trong nước (pH 6) là 31 mg/ml. Galantamine có ba trung tâm bất đối xứng. Đồng phân S, R, đồng phân S là dạng tự nhiên. Galantamine được chuyển hóa một phần bởi các cytochrome khác nhau, chủ yếu là CYP2D6 và CYP3A4. Một số chất chuyển hóa được hình thành trong quá trình chuyển hóa galantamine đã được chứng minh có hoạt tính *in vitro* nhưng không có tầm quan trọng *in vivo*.

Hấp thu

Galantamine hấp thu nhanh, t_{max} đạt được sau khoảng 1 giờ với dạng bào chế viên nén và dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của galantamine cao, 88,5 ± 5,4%. Uống cùng thức ăn làm chậm quá trình hấp thu và làm giảm C_{max} khoảng 25% nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (AUC).

Phân bố

Galantamine có thể tích phân bố trung bình là 175 L. Gắn kết với protein huyết tương thấp, 18%.

Sinh chuyển hóa

Đến 75% liều galatamine được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng CYP2D6 tham gia vào sự hình thành O-desmethylgalantamine và CYP3A4 tham gia vào sự hình thành N-oxide-galantamine. Mức độ bài tiết của tổng hoạt độ phóng xạ trong nước tiểu và phân không khác nhau giữa những người chuyển hóa kém và chuyển hóa mạnh CYP2D6. Trong huyết tương của những người chuyển hóa kém và những người chuyển hóa mạnh, galantamine dạng không đổi và các glucuronid của nó chiếm phần lớn hoạt độ phóng xạ của mẫu. Không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào của galantamine (norgalantamine, O-desmethylgalantamine và O-desmethyl-norgalantamine) được phát hiện không liên hợp trong huyết tương của những người chuyển hóa kém và mạnh sau khi dùng một liều duy nhất. Norgalantamine có thể được phát hiện trong huyết tương của bệnh nhân sau khi dùng nhiều lần, nhưng không vượt quá 10% nồng độ galantamine. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng khả năng ức chế galantamine trên các phân nhóm CYP450 chính ở người là rất thấp.

Thải trừ

Nồng độ galantamine trong huyết tương giảm theo cấp số nhân, với thời gian bán thải khoảng 7 – 8 giờ ở những người khỏe mạnh. Độ thanh thải đường uống điển hình ở dân số mục tiêu là khoảng 200 ml/phút với sự thay đổi giữa các cá nhân là 30%. Bảy ngày sau khi uống liều duy nhất 4 mg 3H-galantamine, 90 – 97% hoạt độ phóng xạ được thu hồi trong nước tiểu và 2,2 – 6,3% trong phân. Sau khi truyền tĩnh mạch và dùng đường uống, 18 – 22% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu 24 giờ, với độ thanh thải qua thận là 68,4 ± 22,0 ml/phút, chiếm 20 – 25% tổng độ thanh thải trong huyết tương.

https://trungtamthuoc.com/

Tính tuyến tính/không tuyến tính

Sau khi uống lặp lại liều 12 và 16 mg x 2 lần/ngày dưới dạng viên nén, nồng độ trung bình trong huyết tương ở mức thấp nhất và cao nhất dao động trong khoảng 29 – 97 ng/ml và 42 – 137 ng/ml. Dược động học của galantamine là tuyến tính trong khoảng liều 4 – 16 mg x 2 lần/ngày. Ở những bệnh nhân được điều trị với 12 hoặc 16 mg x 2 lần/ngày, không có sự tích lũy galantamine trong khoảng thời gian từ tháng thứ 2 đến tháng thứ 6.

Đặc điểm trên bệnh nhân Alzheimer

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng nồng độ galantamine trong huyết tương ở những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer cao hơn từ 30 – 40% so với những người trẻ khỏe mạnh. Dựa trên phân tích dược động học dân số, độ thanh thải ở nữ giới thấp hơn 20% so với nam giới. Không có ảnh hưởng lớn nào được quan sát thấy theo độ tuổi hoặc chủng tộc đối với sự thanh thải của galantamine. Độ thanh thải galantamine ở những người chuyển hóa kém CYP2D6 thấp hơn khoảng 25% so với những người chuyển hóa mạnh, nhưng không quan sát thấy hiện tượng sinh học trong quần thể. Do đó, tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân không được coi là có liên quan đến lâm sàng trong tổng thể.

Dân số đặc biệt

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận, sự thải trừ galantamine giảm khi độ thanh thải creatinine giảm. 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 gia tăng tác dụng không mong muốn và không cần điều chỉnh liều.

Suy gan

Ở những người suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 – 6), dược động học của galantamine tương tự như ở người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7 – 9), AUC và thời gian bán thải của galantamine tăng khoảng 30%.

Mối quan hệ 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 đánh giá hiệu quả (thay đổi trong thang đo đánh giá bệnh Alzheimer ADAS-Cog/11 và CIBIC-plus ở tháng thứ 6) trong giai đoạn III của các thử nghiệm lớn với liều từ 12 – 16 mg x 2 lần/ngày.

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

Xuất hiện buồn nôn được chứng minh liên quan tới nồng độ đỉnh cao hơn trong huyết tương.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 1 vỉ x 14 viên.

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30ºC.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

STELLA

Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

PI121022

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
P. TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH STELLAPHARM - CHI NHÁNH 1 MSCN 0302737671 - 002

Nguyễn Ngọc Liễu

https://trungtamthuoc.com/

Rx Prescription only

Zanladyne

1. **Name of the medicinal product**

Zanladyne 4

Zanladyne 8

Zanladyne 12

2. **Special notice and recommendation**

Keep out of reach of children

Read the package insert carefully before use

3. **Qualitative and quantitative composition**

Active ingredient:

Zanladyne 4

Galantamine.....4 mg

(as galantamine hydrobromide 5.126 mg)

Zanladyne 8

Galantamine.....8 mg

(as galantamine hydrobromide 10.253 mg)

Zanladyne 12

Galantamine.....12 mg

(as galantamine hydrobromide 15.379 mg)

***Excipient ingredients*:**

Zanladyne 4: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, yellow iron oxide.

Zanladyne 8: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, red iron oxide.

Zanladyne 12: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, yellow iron oxide, red iron oxide.

4. **Pharmaceutical form**

Film-coated tablet.

Zanladyne 4: Light yellow, round-shaped film-coated tablet, biconvex, engraved with "4" on one side and plain on the other side.

Zanladyne 8: Pink, round-shaped film-coated tablet, biconvex, engraved with "8" on one side and plain on the other side.

Zanladyne 12: Light brown, round-shaped film-coated tablet, biconvex, engraved with " " on one side and "12" on the other side.

5. **Indications**

Zanladyne is indicated for the symptomatic treatment of mild to moderately severe dementia of the Alzheimer type.

6. **Administration and dosage**

Administration

Zanladyne is administered orally, twice daily, preferably with breakfast and dinner. Ensure adequate fluid intake during treatment.

Dosage

Adults/elderly

Before start of treatment

The diagnosis of probable Alzheimer type of dementia should be adequately confirmed according to current clinical guidelines.

Starting dose

The recommended starting dose is 8 mg/day (4 mg twice daily) for 4 weeks.

https://trungtamthuoc.com/

Maintenance dose

- The tolerance and dosing of galantamine should be reassessed on a regular basis, preferably within 3 months after start of treatment. Thereafter, the clinical benefit of galantamine and the patient's tolerance of treatment should be reassessed on a regular basis according to current clinical guidelines. Maintenance treatment can be continued for as long as therapeutic benefit is favourable and the patient tolerates treatment with galantamine. Discontinuation of galantamine should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present or if the patient does not tolerate treatment.
- The initial maintenance dose is 16 mg/day (8 mg twice daily) and patients should be maintained on 16 mg/day for at least 4 weeks.
- An increase to the maintenance dose of 24 mg/day (12 mg twice daily) should be considered on an individual basis after appropriate assessment including evaluation of clinical benefit and tolerability.
- In individual patients not showing an increased response or not tolerating 24 mg/day, a dose reduction to 16 mg/day should be considered.

Treatment withdrawal

There is no rebound effect after abrupt discontinuation of treatment (e.g. in preparation for surgery).

Renal impairment

- Galantamine plasma concentrations may be higher in patients with moderate to severe renal impairment
- For patients with a creatinine clearance ≥ 9 ml/min, no dosage adjustment is required.
- The use of galantamine is contraindicated in patients with creatinine clearance < 9 ml/min.

Hepatic impairment

- Galantamine plasma concentrations may be increased in patients with moderate to severe hepatic impairment.
- In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score of 7 – 9), based on a pharmacokinetic model, it is recommended that treatment be initiated at a dose of 4 mg once daily, preferably in the morning for at least 1 week. Thereafter, treatment should be continued at a dosage of 4 mg twice daily for at least 4 weeks. In these patients, the dosage should not exceed 8 mg twice daily.
- In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score > 9), the use of galantamine is contraindicated.
- No dosage adjustment is required for patients with mild hepatic impairment.

Concomitant treatment

In patients treated with potent CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors, dose reductions can be considered

Paediatric population

There is no relevant use of galantamine in the paediatric population.

7. Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- In the absence of data on the use of galantamine in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score > 9) and in patients with creatinine clearance < 9 ml/min, galantamine is contraindicated in these populations. Galantamine is contraindicated in patients who have both significant renal and hepatic impairment.

8. Special warnings and precautions for use

Types of dementia

Galantamine is indicated for a patient with mild to moderately severe dementia of the Alzheimer type. The benefit of galantamine in patients with other types of dementia or other types of memory impairment has not been demonstrated. In 2 clinical trials of 2 years duration in individuals with so called mild cognitive impairment (milder types of memory impairment not fulfilling the criteria of Alzheimer's dementia), galantamine therapy failed to demonstrate any benefit either in slowing cognitive decline or reducing the clinical conversion to dementia. The mortality rate in the galantamine group was significantly higher than in the placebo group, 14/1026 (1.4%) patients on galantamine and 3/1022 (0.3%) patients on placebo. The deaths were due to various causes. About half of the galantamine deaths appeared to result from various vascular causes (myocardial infarction, stroke, and sudden death). The relevance of this finding for the treatment of patients with Alzheimer's dementia is unknown.

No increased mortality in the galantamine group was observed in a long-term, randomized, placebo-controlled study in 2045 patients with mild to moderate Alzheimer's disease. The mortality rate in the placebo group was significantly higher than in the galantamine group. There were 56/1021 (5.5%) deaths in patients on placebo and 33/1024 (3.2%) deaths in patients on galantamine (hazard ratio and 95% confidence intervals of 0.58 [0.37; 0.89]; p = 0.011).

A diagnosis of Alzheimer's dementia should be made according to current guidelines by an experienced physician. Therapy with galantamine should occur under the supervision of a physician and should only be initiated if a caregiver is available who will regularly monitor medicinal product intake by the patient.

Serious skin reactions

Serious skin reactions (Stevens Johnson syndrome and acute generalized exanthematous pustulosis) have been reported in patients receiving galantamine. It is recommended that patients be informed about the signs of serious skin reactions, and that use of galantamine be discontinued at the first appearance of skin rash.

https://trungtamthuoc.com/

Weight monitoring

Patients with Alzheimer's disease lose weight. Treatment with cholinesterase inhibitors, including galantamine, has been associated with weight loss in these patients. During therapy, patient's weight should be monitored.

Conditions requiring caution

As with other cholinomimetics, galantamine should be given with caution in the following conditions:

- *Cardiac:* Because of their pharmacological action, cholinomimetics may have vagotonic effects on heart rate, including bradycardia and all types of atrioventricular node block. The potential for this action may be particularly important to patients with "sick sinus syndrome" or other supraventricular cardiac conduction disturbances or in those who use medicinal products that significantly reduce heart rate concomitantly, such as digoxin and beta-blockers or for patients with an uncorrected electrolyte disturbance (e.g. hyperkalaemia, hypokalaemia).

  Caution should therefore be exercised when administering galantamine to patients with cardiovascular diseases, e.g. immediate post-myocardial infarction period, new-onset atrial fibrillation, second degree heart block or greater, unstable angina pectoris or congestive heart failure, especially NYHA group III – IV.

  In a pooled analysis of placebo-controlled studies in patients with Alzheimer's disease treated with galantamine an increased incidence of certain cardiovascular adverse events were observed.

- *Gastrointestinal:* Patients at increased risk of developing peptic ulcers, e.g. those with a history of ulcer disease or those predisposed to these conditions, including those receiving concurrent non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS), should be monitored for symptoms. The use of galantamine is not recommended in patients with gastro-intestinal obstruction or recovering from gastro-intestinal surgery.

- *Nervous:* Seizures have been reported with galantamine. Seizure activity may also be a manifestation of Alzheimer's disease. In rare cases an increase in cholinergic tone may worsen extrapyramidal symptoms.

  In a pooled analysis of placebo-controlled studies in patients with Alzheimer's dementia treated with galantamine cerebrovascular events were uncommonly observed. This should be considered when administering galantamine to patients with cerebrovascular disease.

- *Respiratory, thoracic and mediastinal:* Cholinomimetics should be prescribed with care for patients with a history of severe asthma or obstructive pulmonary disease or active pulmonary infections (e.g. pneumonia).

- *Renal and urinary:* The use of galantamine is not recommended in patients with urinary outflow obstruction or recovering from bladder surgery.

- *Surgical and medical procedures:* Galantamine, as a cholinomimetic, is likely to exaggerate succinylcholine-type muscle relaxation during anaesthesia, especially in cases of pseudocholinesterase deficiency.

Excipient

Zanladyne contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucosegalactose malabsorption should not take this medicine.

9. Pregnancy and lactation

Pregnancy

For galantamine no clinical data on exposed pregnancies are available. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

Lactation

It is not known whether galantamine is excreted in human breast milk and there are no studies in lactating women. Therefore, women on galantamine should not breast-feed.

Fertility

The effect of galantamine on human fertility has not been evaluated.

10. Effects on ability to drive and use machines

Galantamine has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines. Symptoms include dizziness and somnolence, especially during the first weeks after initiation of treatment.

11. Interactions and incompatibilities with other drugs

Drug interactions

Pharmacodynamic interactions

- Because of its mechanism of action, galantamine should not be given concomitantly with other cholinomimetics (such as ambenonium, donepezil, neostigmine, pyridostigmine, rivastigmine or systemically administered pilocarpine). Galantamine has the potential to antagonise the effect of anticholinergic medication. Should anticholinergic medication such as atropine be abruptly stopped there is a potential risk that galantamine's effects could be exacerbated. As expected with cholinomimetics, a pharmacodynamic interaction is possible with medicinal products that significantly reduce the heart rate (such as digoxin, beta-blockers, certain calcium-channel blocking agents and amiodarone). Caution should be taken with medicinal products that have potential to cause torsades de pointes. In such cases an ECG should be considered.

- Galantamine, as a cholinomimetic, is likely to exaggerate succinylcholine-type muscle relaxation during anaesthesia, especially in cases of pseudocholinesterase deficiency.

https://trungtamthuoc.com/

Pharmacokinetic interactions

- Multiple metabolic pathways and renal excretion are involved in the elimination of galantamine. The possibility of clinically relevant interactions is low. However, the occurrence of significant interactions may be clinically relevant in individual cases.
- Concomitant administration with food slows the absorption rate of galantamine but does not affect the extent of absorption. It is recommended that galantamine be taken with food in order to minimise cholinergic side effects.
- *Other medicinal products affecting the metabolism of galantamine:*
  + Formal drug interaction studies showed an increase in galantamine bioavailability of about 40% during co-administration of paroxetine (a potent CYP2D6 inhibitor) and of 30% and 12% during co-treatment with ketoconazole and erythromycin (both CYP3A4 inhibitors). Therefore, during initiation of treatment with potent inhibitors of CYP2D6 (e.g. quinidine, paroxetine or fluoxetine) or CYP3A4 (e.g. ketoconazole or ritonavir) patients may experience an increased incidence of cholinergic adverse reactions, predominantly nausea and vomiting. Under these circumstances, based on tolerability, a reduction of the galantamine maintenance dose can be considered.
  + Memantine, an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, at a dose of 10 mg once a day for 2 days followed by 10 mg twice a day for 12 days, had no effect on the pharmacokinetics of galantamine (as galantamine prolongedrelease capsules 16 mg once a day) at steady state.
- *Effect of galantamine on the metabolism of other medicinal products:*
  + Therapeutic doses of galantamine 24 mg/day had no effect on the kinetics of digoxin, although pharmacodynamics interactions may occur.
  + Therapeutic doses of galantamine 24 mg/day had no effect on the kinetics and prothrombin time of warfarin.

Drug incompatibilities

In the absence of incompatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

12. Adverse reactions

Very common (ADR ≥ 1/10)

Gastrointestinal: Vomiting, nausea.

Common (1/100 ≤ ADR < 1/10)

- *Metabolism and nutrition:* Decreased appetite.
- *Psychiatric:* Hallucination, depression.
- *Nervous system:* Syncope, dizziness, tremor, headache, somnolence, lethargy.
- *Cardiac:* Bradycardia.
- *Vascular:* Hypertension.
- *Gastrointestinal:* Abdominal pain, abdominal pain upper, diarrhoea, dyspepsia, abdominal discomfort.
- *Musculoskeletal and connective tissue:* Muscle spasms.
- *General and administration site conditions:* Fatigue, asthenia, malaise.
- *Investigations:* Weight decreased.
- *Injury, poisoning and procedural complications:* Fall, laceration.

Uncommon (1/1000 ≤ ADR < 1/100)

- *Immune system:* Hypersensitivity.
- *Metabolism and nutrition:* Dehydration.
- *Psychiatric:* Hallucination visual, hallucination auditory.
- *Nervous system:* Paraesthesia, dysgeusia, hypersomnia, seizures*.
- *Eye:* Vision blurred.
- *Ear and labyrinth:* Tinnitus.
- *Cardiac:* Supraventricular extrasystoles, atrioventricular block first degree, sinus bradycardia, palpitations.
- *Vascular:* Hypotension, flushing.
- *Gastrointestinal:* Retching.
- *Skin and subcutaneous tissue:* Hyperhidrosis.
- *Musculoskeletal and connective tissue:* Muscular weakness.
- *Investigations:* Hepatic enzyme increased.

Rare (1/10,000 ≤ ADR < 1/1000)

- *Cardiac:* Atrioventricular block complete.
- *Hepatobiliary:* Hepatitis.
- *Skin and subcutaneous tissue:* Stevens-Johnson syndrome, acute generalized exanthematous pustulosis, erythema multiforme.

* Class-related effects reported with acetylcholinesterase-inhibitor antidementia drugs include convulsions/seizures.

https://trungtamthuoc.com/

13. Overdosage and management

Symptoms

Signs and symptoms of significant overdosing of galantamine are predicted to be similar to those of overdosing of other cholinomimetics. These effects generally involve the central nervous system, the parasympathetic nervous system, and the neuromuscular junction. In addition to muscle weakness or fasciculations, some or all of the signs of a cholinergic crisis may develop: severe nausea, vomiting, gastro-intestinal cramping, salivation, lacrimation, urination, defecation, sweating, bradycardia, hypotension, collapse and convulsions. Increasing muscle weakness together with tracheal hypersecretions and bronchospasm, may lead to life-threatening upper airway compromise.

There have been post-marketing reports of torsade de pointes, QT prolongation, bradycardia ventricular tachycardia and brief loss of consciousness in association with inadvertent overdoses of galantamine. In one case where the dose was known, of eight 4-mg tablets (32 mg total) were ingested on a single day.

Two additional cases of accidental ingestion of 32 mg (nausea, vomiting, and dry mouth; nausea, vomiting, and substernal chest pain) and one of 40 mg (vomiting) resulted in brief hospitalisations for observation with full recovery. One patient, who was prescribed 24 mg/day and had a history of hallucinations over the previous two years, mistakenly received 24 mg twice daily for 34 days and developed hallucinations requiring hospitalisation.

Another patient, who was prescribed 16 mg/day of oral solution, inadvertently ingested 160 mg (40 ml) and experienced sweating, vomiting, bradycardia, and near-syncope one hour later, which necessitated hospital treatment. Her symptoms resolved within 24 hours.

Management

As in any case of overdose, general supportive measures should be used. In severe cases, anticholinergics such as atropine can be used as a general antidote for cholinomimetics. An initial dose of 0.5 to 1.0 mg intravenously is recommended, with subsequent doses based on the clinical response.

Because strategies for the management of overdose are continually evolving, it is advisable to contact a poison control centre to determine the latest recommendations for the management of an overdose.

14. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-dementia drugs; anticholinesterases.

ATC code: N06DA04.

Mechanism of action

Galantamine, a tertiary alkaloid is a selective, competitive and reversible inhibitor of acetylcholinesterase. In addition, galantamine enhances the intrinsic action of acetylcholine on nicotinic receptors, probably through binding to an allosteric site of the receptor. As a consequence, an increased activity in the cholinergic system associated with improved cognitive function can be achieved in patients with dementia of the Alzheimer type.

15. Pharmacokinetic properties

Galantamine is an alkalinic compound with one ionisation constant (pKa 8.2). It is slightly lipophilic and has a partition coefficient (Log P) between n-octanol/buffer solution (pH 12) of 1.09. The solubility in water (pH 6) is 31 mg/ml. Galantamine has three chiral centres. The S, R, S-form is the naturally occurring form. Galantamine is partially metabolised by various cytochromes, mainly CYP2D6 and CYP3A4. Some of the metabolites formed during the degradation of galantamine have been shown to be active *in vitro* but are of no importance *in vivo*.

Absorption

Absorption is rapid, the t_{max} is reached in about 1 hour with the tablets and the oral solution. The absolute bioavailability of galantamine is high, 88.5 ± 5.4%. The presence of food delays absorption and reduces C_{max} by approximately 25% without affecting the extent of absorption (AUC).

Distribution

The mean volume of distribution is 175 L. Plasma protein binding is low, 18%.

Biotransformation

Up to 75% of galantamine dosed is eliminated via metabolism. *In vitro* studies indicate that CYP2D6 is involved in the formation of O-desmethylgalantamine and CYP3A4 is involved in the formation of N-oxide-galantamine. The levels of excretion of total radioactivity in urine and faeces were not different between poor and extensive CYP2D6 metabolisers. In plasma from poor and extensive metabolisers, unchanged galantamine and its glucuronide accounted for most of the sample radioactivity. None of the active metabolites of galantamine (norgalantamine, O-desmethylgalantamine and Odesmethyl-norgalantamine) could be detected in their unconjugated form in plasma from poor and extensive metabolisers after single dosing. Norgalantamine was detectable in plasma from patients after multiple dosing, but did not represent more than 10% of the galantamine levels. *In vitro* studies indicated that the inhibition potential of galantamine with respect to the major forms of human cytochrome P450 is very low.

Elimination

Galantamine plasma concentration declines bi-exponentially, with a terminal half-life around 7 – 8 hours in healthy subjects. Typical oral clearance in the target population is about 200 ml/min with intersubject variability of 30%. Seven days after a single oral dose of 4 mg 3H-galantamine, 90 – 97% of the radioactivity is recovered in urine and 2.2 – 6.3% in faeces. After intravenous infusion and oral administration, 18 – 22% of the dose was excreted as unchanged galantamine in the urine in 24 hours, with a renal clearance of 68.4 ± 22.0 ml/min, which represents 20 – 25% of the total plasma clearance.

https://trungtamthuoc.com/

Linearity/non-linearity

After repeated oral administration at a dose of 12 and 16 mg twice daily in tablet form, the mean plasma concentrations at the valley and at the peak fluctuate between 29 – 97 ng/ml and 42 – 137 ng/ml. The pharmacokinetics of galantamine are linear over the dose range of 4 – 16 mg twice daily. In patients treated with 12 or 16 mg 2 times a day, no accumulation of galantamine was observed between the 2nd and 6th month.

Characteristics in patients with Alzheimer's disease

Data from clinical trials in patients indicate that the plasma concentrations of galantamine in patients with Alzheimer's disease are 30 – 40% higher than in healthy young subjects primarily due to the advanced age and reduced kidney function. Based upon the population pharmacokinetic analysis, clearance in female subjects is 20% lower as compared to males. No major effect was observed per of age or race on the clearance of galantamine. The galantamine clearance in poor metabolisers of CYP2D6 is about 25% lower than in extensive metabolisers, but no bimodality in the population is observed. Therefore, the metabolic status of the patient is not considered to be of clinical relevance in the overall population.

Special populations

Renal impairment

Elimination of galantamine decreases with decreasing creatinine clearance as observed in a study with renally impaired subjects. Compared to Alzheimer patients, peak and trough plasma concentrations are not increased in patients with a creatinine clearance of ≥ 9 ml/min. Therefore, no increase in adverse events is expected and no dosage adjustments are needed.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of galantamine in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh score of 5 – 6) were comparable to those in healthy subjects. In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score of 7 – 9), AUC and half-life of galantamine were increased by about 30%.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

No apparent correlation between average plasma concentrations and efficacy parameters (i.e., change in ADAS-Cog/11 and CIBIC-plus at month 6) were observed in the large phase III trials with a dose-regimen of 12 and 16 mg twice-daily.

Plasma concentrations in patients experiencing syncope were within the same range as in the other patients at the same dose.

The occurrence of nausea is shown to correlate with higher peak plasma concentrations.

16. Packaging

Box of 1 blister x 14 tablets.

Box of 2 blisters x 14 tablets.

17. Storage condition, shelf-life, specification

17.1. Storage condition

Store in a well-closed container, in a dry place. Do not store above 30°C.

17.2. Shelf-life

24 months from the date of manufacturing.

17.3. Specification

In-house.

PI121022

18. Name, address of manufacturer

STELLA

Stellapharm J.V. Co., Ltd. - Branch 1
40 Tu Do Avenue, Vietnam - Singapore Industrial Park,
An Phu Ward, Thuan An, Binh Duong, Vietnam
Tel: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469