

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu:...../2.2.-02-2018...

Tên sản phẩm: Hộp **DERUFF-4**



Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật

DAVIPHARM
M.SDN: 3700575888
TX. BẾN CÁT - T. BÌNH DƯƠNG

Tổng Giám Đốc
Phạm Tài Trường

Tên sản phẩm: Viên Deruff-4 (Alu Alu)

Số lô SX: HD:

Deruff-4

Galantamin (dưới dạng Galantamin hydrobromid) 4 mg

DAVIPHARM

Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường
Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

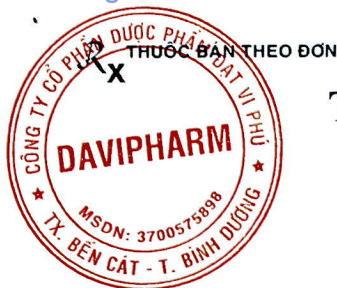
Dùng đúng liều chỉ định



Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật



Tổng Giám Đốc
Phạm Tài Trường



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim
DERUFF-4

Viên nén bao phim
DERUFF

Thuốc bán theo đơn
Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần

Mỗi viên nén bao phim **DERUFF-4** chứa:

Galantamin (dưới dạng Galantamin hydrobromid)4 mg


Tá dược: Dicalci phosphat khan, cellulose vi tinh thể M112, talc, acid stearic, HPMC E6, titan dioxyd, PEG 4000, polysorbat 80, màu oxyd sắt vàng, dầu thầu dầu (virgin castor oil).


Mỗi viên nén bao phim **DERUFF** chứa:

Galantamin (dưới dạng Galantamin hydrobromid).....8 mg

Tá dược: Dicalci phosphat khan, cellulose vi tinh thể M112, talc, acid stearic, HPMC E6, titan dioxyd, PEG 4000, polysorbat 80, màu erythrosin, màu sunset yellow, màu brilliant blue, dầu thầu dầu (virgin castor oil).

2. Mô tả sản phẩm

DERUFF-4: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

DERUFF: Viên nén tròn, bao phim màu hồng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

3. Quy cách đóng gói

DERUFF-4: Hộp 3 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 10 viên.

DERUFF : Hộp 4 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 7 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

DERUFF-4/ DERUFF chứa hoạt chất là galantamin, một thuốc chống sa sút trí tuệ. Thuốc được dùng ở người lớn để điều trị triệu chứng bệnh Alzheimer nhẹ đến vừa, một dạng mất trí nhớ làm thay đổi chức năng của não.

Bệnh Alzheimer làm tăng mất trí nhớ, lú lẫn và thay đổi hành vi làm người bệnh khó thực hiện những hoạt động thường ngày hơn. Những tác dụng này được cho là do thiếu hụt acetylcholin, một chất chịu trách nhiệm chuyên thông tin giữa các tế bào não. Galantamin tăng lượng acetylcholin trong não và điều trị dấu hiệu của bệnh.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Liều dùng:

Bạn sẽ được khởi đầu galantamin với liều thấp. Liều khởi đầu thường dùng là 4 mg, dùng 2 lần/ngày (liều tổng cộng là 8 mg/ ngày). Bác sỹ sẽ tăng liều từ từ cho bạn, sau mỗi 4 tuần hoặc hơn,

cho đến khi bạn đạt được liều phù hợp. Liều tối đa là 12 mg, dùng 2 lần/ ngày (liều tổng cộng là 24 mg/ ngày).

Bác sỹ sẽ cho bạn biết liều khởi đầu và khi nào cần tăng liều. Nếu bạn không rõ vấn đề gì, hoặc cảm thấy tác dụng của galantamin quá mạnh hoặc quá yếu, thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ. Bác sỹ sẽ cần gặp bạn thường xuyên để kiểm tra tác dụng của thuốc và thảo luận xem bạn cảm thấy như thế nào.

Nếu bạn có vấn đề về gan hoặc thận, bác sỹ có thể sẽ giảm liều galantamin cho bạn hoặc có thể quyết định thuốc này không phù hợp cho bạn.

Cách dùng:

Bạn nên dùng galantamin 2 lần/ ngày vào buổi sáng và buổi tối, với nước. Bạn nên dùng thuốc cùng với thức ăn. Uống nhiều nước khi dùng thuốc để giữ cho cơ thể đủ nước.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Mẫn cảm với galantamin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Có bệnh gan hoặc bệnh thận nặng.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, galantamin có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngưng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

Các phản ứng da bao gồm:

- Phát ban nặng kèm phỏng và bong da, đặc biệt là ở vùng quanh miệng, mũi, mắt và cơ quan sinh dục (hội chứng Stevens-Johnson).
- Phát ban đỏ phủ bởi mụn mủ có thể lan khắp cơ thể, đôi khi kèm sốt (ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính).
- Phát ban có thể phỏng, với những nốt nhỏ.

Những phản ứng này hiếm gặp ở bệnh nhân dùng galantamin (gặp ở 1 đến 10 trên 10.000 người sử dụng).

Vấn đề về tim, bao gồm thay đổi nhịp tim (như nhịp tim chậm, nhịp đập thêm) hoặc đánh trống ngực (nhịp tim nhanh và không đều). Các vấn đề về tim có thể làm xuất hiện những dấu vết bất thường trên điện tâm đồ, và có thể thường gặp ở bệnh nhân dùng galantamin (gặp ở 1 đến 10 trên 100 người sử dụng).

Co giật (động kinh) ít gặp ở bệnh nhân dùng galantamin (gặp ở 1 đến 10 trên 1.000 người sử dụng).

Các tác dụng không mong muốn khác:

Rất thường gặp (gặp ở nhiều hơn 1 trên 10 người sử dụng)

Buồn nôn và nôn. Những tác dụng không mong muốn này thường xảy ra trong vài tuần đầu điều trị hoặc khi tăng liều. Những tác dụng không mong muốn này có xu hướng biến mất từ từ khi cơ thể quen với thuốc và nói chung thường chỉ kéo dài vài ngày. Nếu bạn gặp những tác dụng này, bác sỹ có thể khuyên bạn nên uống nhiều nước hơn và có thể sẽ cho thuốc để giảm triệu chứng của bạn.

Thường gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 100 người sử dụng)

Chán ăn, sụt cân.

Nhìn thấy, cảm thấy, hoặc nghe thấy những thứ không có thật (ảo giác).

Trầm cảm.

Cảm giác chóng mặt hoặc ngất xỉu.

Run cơ hoặc co thắt cơ.

Nhức đầu.

Cảm giác rất mệt mỏi, yếu và không khỏe toàn thân.

Cảm giác rất buồn ngủ và thiếu năng lượng.

Tăng huyết áp.

Đau bụng hoặc khó chịu bụng.

Tiêu chảy.
Khó tiêu.
Té ngã.
Bị thương.
Ít gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 1.000 người sử dụng)
Phản ứng dị ứng.
Thiếu nước trong cơ thể.
Cảm giác tê hoặc châm chích trên da.
Thay đổi vị giác.
Buồn ngủ vào ban ngày.
Nhìn mờ.
Ù tai.
Hạ huyết áp.
Đỏ bừng.
Cảm giác muốn nôn (nôn khan).
Tăng tiết mồ hôi.
Yếu cơ.
Tăng nồng độ enzym gan.

Hiếm gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 10.000 người sử dụng)

Viêm gan.

Thuốc có thể có tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:

Không nên dùng galantamin chung với những thuốc có tác dụng tương tự, bao gồm:

- Donepezil hoặc rivastigmin (điều trị bệnh Alzheimer).
- Ambenonium, neostigmin hoặc pyridostigmin (điều trị nhược cơ nặng).
- Pilocarpin (khi dùng đường uống điều trị khô miệng hoặc khô mắt).

Một số thuốc có thể làm tăng tần suất tác dụng không mong muốn của galantamin, bao gồm:

- Paroxetin hoặc fluoxetin (thuốc chống trầm cảm).
- Quinidin (điều trị nhịp tim không đều).
- Ketoconazol (thuốc kháng nấm).
- Erythromycin (thuốc kháng sinh).
- Ritonavir (điều trị HIV).
- Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) (như ibuprofen), những thuốc này có thể làm tăng nguy cơ loét.
- Thuốc dùng điều trị tình trạng về tim hoặc tăng huyết áp (như digoxin, amiodaron, atropin, thuốc chẹn beta, hoặc thuốc chẹn kênh calci). Nếu bạn đang dùng thuốc điều trị nhịp tim không đều, bác sĩ có thể kiểm tra tim bạn bằng điện tâm đồ.

Bác sĩ có thể cho bạn dùng galantamin liều thấp hơn nếu bạn đang dùng những thuốc trên.

Galantamin có thể ảnh hưởng đến một số thuốc gây mê. Nếu bạn sắp được phẫu thuật cần gây mê toàn thân, thông báo cho bác sĩ bạn đang dùng galantamin.

Sử dụng galantamin với thức ăn và đồ uống

Bạn nên dùng thuốc cùng với thức ăn.



9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên dùng 1 liều, bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo như bình thường. Không dùng gấp đôi liều để bù lại cho liều đã quên.

Nếu bạn quên dùng nhiều hơn 1 liều, liên hệ với bác sĩ.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dừng thuốc. Bạn cần phải tiếp tục dùng thuốc để điều trị tình trạng của bạn.

Nếu bạn có câu hỏi gì thêm, hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất. Khi dùng quá liều bạn có thể cảm thấy buồn nôn nặng và nôn, nhức cơ, nhịp tim chậm, co giật (động kinh) và mất ý thức.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Nói chuyện với bác sĩ trước khi dùng thuốc. Galantamin chỉ được dùng để điều trị bệnh Alzheimer, và không khuyến cáo dùng trong các dạng mất trí khác hoặc lú lẫn.

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng

Galantamin có thể gây những phản ứng nghiêm trọng trên da, các vấn đề về tim, co giật (động kinh). Bạn phải chú ý những tác dụng không mong muốn này khi dùng galantamin.

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:

- Vấn đề về gan hoặc thận.
- Tình trạng ở tim (như khó chịu ở ngực thường do các hoạt động thể chất, đột quỵ, suy tim, nhịp tim chậm và không đều).
- Thay đổi nồng độ điện giải (các chất thường có trong máu, như kali).
- Loét dạ dày.
- Tắc nghẽn dạ dày hoặc ruột.
- Rối loạn hệ thần kinh (như động kinh hoặc bệnh Parkinson).
- Bệnh đường hô hấp hoặc nhiễm trùng ảnh hưởng đến hô hấp (như hen phế quản, bệnh tắc nghẽn phổi hoặc viêm phổi).
- Khó tiểu.

Bác sĩ sẽ quyết định galantamin có phù hợp với bạn hay không, hoặc nếu có cần thay đổi liều hay không.

Bạn cũng cần thông báo với bác sĩ nếu bạn được phẫu thuật dạ dày, ruột hoặc bàng quang gần đây. Bác sĩ có thể sẽ quyết định galantamin không phù hợp với bạn.

Galantamin có thể gây sụt cân, bác sĩ sẽ kiểm tra cân nặng của bạn thường xuyên khi bạn dùng galantamin.

DERUFF-4/ DERUFF có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng và dầu thầu dầu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

DERUFF có chứa màu erythrosin, màu sunset yellow, màu brilliant blue có thể gây dị ứng.

Dùng thuốc cho trẻ em

Không khuyến cáo dùng galantamin cho trẻ em và thanh thiếu niên. ✓

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Nếu bạn đang mang thai, nghĩ bạn có thể mang thai hoặc có ý định mang thai, hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng thuốc.

Bạn không nên cho con bú khi đang dùng galantamin.

Lái xe và vận hành máy móc

Galantamin có thể làm bạn cảm thấy chóng mặt hoặc buồn ngủ, đặc biệt là trong vài tuần đầu điều trị. Nếu bạn bị ảnh hưởng, không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.



PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: N06DA04.

Nhóm dược lý: Thuốc chống sa sút trí tuệ.

Galantamin là chất ức chế enzyme acetylcholinesterase có tính chất cạnh tranh và hồi phục. Galantamin gắn thuận nghịch và làm bất hoạt acetylcholinesterase, do đó ức chế thủy phân acetylcholin, làm tăng nồng độ acetylcholin tại synap cholinergic. Ngoài ra, thuốc còn làm tăng hoạt tính của acetylcholin trên thụ thể nicotinic. Sự thiếu hụt acetylcholin ở vỏ não, nhân trám và hải mã được coi là một trong những đặc điểm sinh lý bệnh sớm của bệnh Alzheimer, gây sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức. Chất kháng cholinesterase như galantamin làm tăng hàm lượng acetylcholin nên làm giảm diễn biến của bệnh. Tác dụng của galantamin có thể giảm khi quá trình bệnh tiến triển và chỉ còn ít nơron tiết acetylcholin còn hoạt động.

2. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Galantamin là một hợp chất có tính kiềm với hằng số điện ly bậc 1 là $pK_a = 8,2$. Galantamin hơi thân dầu và hệ số phân bố (Log P) giữa n-octanol/ dung dịch đệm pH 12 là 1,09. Độ tan trong nước (pH 6) của galantamin là 31 mg/ mL. Galantamin có 3 carbon bất đối. Dạng S, R, S là dạng hình thành tự nhiên. Galantamin được chuyển hóa một phần bởi nhiều cytochrom, chủ yếu là CYP2D6 và CYP3A4. Một số chất chuyển hóa được hình thành trong quá trình thoái giáng galantamin cho thấy hoạt tính *in vitro* nhưng không có hoạt tính quan trọng *in vivo*.

Hấp thu:

Galantamin hấp thu nhanh, với t_{max} khoảng 1 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng của galantamin cao, trong khoảng $88,5 \pm 5,4\%$. Dùng thuốc cùng với thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu của thuốc và giảm C_{max} đi khoảng 25%, nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (AUC).

Phân bố:

Thể tích phân bố trung bình là 175 L. Thuốc ít gắn kết với protein huyết tương, tỷ lệ là 18%.

Chuyển hóa

Khoảng 75% liều galantamin được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy CYP2D6 đóng vai trò trong việc hình thành O-desmethylgalantamin và CYP3A4 đóng vai trò trong việc hình thành N-oxyd-galantamin. Tổng nồng độ đồng vị phóng xạ được thải trừ trong phân và nước tiểu không khác nhau giữa người có chuyển hóa qua CYP2D6 ít và nhiều. Trong huyết tương của người có chuyển hóa qua CYP2D6 ít và nhiều, galantamin dưới dạng không đổi và dạng glucuronid của nó chiếm hầu hết lượng thuốc được đánh dấu phóng xạ. Không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào (norgalantamin, O-desmethylgalantamin và O-desmethyl-norgalantamin) có thể được phát hiện dưới dạng không liên hợp trong huyết tương ở người có chuyển hóa qua CYP2D6 ít và nhiều sau khi dùng liều đơn. Norgalantamin được phát hiện trong huyết tương ở bệnh nhân sau khi dùng liều lặp lại, nhưng không chiếm nhiều hơn 10% nồng độ galantamin. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy khả năng ức chế của galantamin với các dạng chính của cytochrom P450 ở người là rất thấp.

Thải trừ:

Nồng độ huyết tương của galantamin giảm theo hàm bậc 2, với thời gian bán thải là 7 - 8 giờ ở đối tượng khỏe mạnh. Độ thanh thải khi dùng đường uống ở bệnh nhân vào khoảng 200 mL/ phút với sự khác biệt giữa các đối tượng là 30%. Bảy ngày sau khi uống liều đơn 4 mg 3H -galantamin, 90 - 97% liều phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 2,2 - 6,3% được tìm thấy trong phân. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch và dùng đường uống, 18 - 22% liều dùng được thải trừ dưới dạng galantamin không đổi trong nước tiểu trong 24 giờ, với độ thanh thải ở thận là $68,4 \pm 22,0$ mL/ phút, thể hiện 20 - 25% tổng độ thanh thải huyết tương.

Sự tuyến tính

Sau khi uống liều lặp lại 12 mg và 16 mg galantamin dùng 2 lần/ ngày, nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong huyết tương trung bình dao động trong khoảng 29 - 97 ng/ mL và 42 - 137 ng/ mL. Dược động học galantamin tuyến tính trong khoảng liều 4 - 16 mg dùng 2 lần/ ngày. Ở bệnh

nhân dùng galantamin liều 12 mg hoặc 16 mg dùng 2 lần/ ngày, không thấy có sự tích lũy galantamin giữa tháng thứ 2 và tháng thứ 6.

Đặc tính dược động học ở bệnh nhân Alzheimer

Thông tin từ thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân cho thấy nồng độ huyết tương của galantamin ở bệnh nhân bị Alzheimer cao hơn đối tượng khỏe mạnh còn trẻ 30 - 40%. Dựa trên phân tích dược động học, độ thanh thải galantamin ở đối tượng nữ giới thấp hơn 20% so với nam giới. Không có ảnh hưởng đáng kể do tuổi tác hoặc chủng tộc lên độ thanh thải galantamin được tìm thấy. Độ thanh thải của galantamin ở người có chuyển hóa qua CYP2D6 kém thấp hơn khoảng 25% so với người có chuyển hóa qua CYP2D6 nhiều, nhưng không thấy khác biệt giữa hai nhóm. Vì vậy, tình trạng chuyển hóa ở bệnh nhân không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên dân số chung.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Sự thải trừ của galantamin giảm khi độ thanh thải creatinin giảm trong nghiên cứu ở đối tượng bị suy thận. So với bệnh nhân Alzheimer, nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong huyết tương không tăng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 9 mL/ phút. Vì vậy các tác dụng không mong muốn không tăng và không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của galantamin ở đối tượng bị suy gan nhẹ (Child-Pugh 5 - 6) tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh 7 - 9), AUC và thời gian bán thải của galantamin tăng khoảng 30%.

Người cao tuổi

Nồng độ galantamin trong huyết tương cao hơn so với người khỏe mạnh 30 - 40%.

Mối liên quan dược động học/ dược lực học

Không có mối tương quan giữa nồng độ trung bình huyết tương và thông số hiệu quả (ví dụ như sự thay đổi ADAS-Cog11 và CIBIC-plus ở tháng thứ 6) trong thử nghiệm pha III với phác đồ liều 12 mg và 16 mg dùng 2 lần/ ngày.

Nồng độ huyết tương ở bệnh nhân bị ngất xỉu nằm trong khoảng nồng độ giống như những bệnh nhân khác dùng cùng một liều.

Tần suất buồn nôn có tương quan với nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Galantamin được dùng để điều trị chứng sa sút trí tuệ từ nhẹ đến trung bình trong bệnh Alzheimer.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn/ người cao tuổi

Trước khi khởi đầu điều trị

Chẩn đoán loại sa sút trí tuệ do Alzheimer có thể xảy ra nên được xác định đầy đủ theo hướng dẫn lâm sàng hiện hành.

Liều khởi đầu

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

Liều duy trì

Sự dung nạp và liều galantamin nên được đánh giá lại thường xuyên, tốt nhất là trong vòng 3 tháng sau khi khởi đầu điều trị. Sau đó, lợi ích lâm sàng của galantamin và sự dung nạp điều trị của bệnh nhân nên được đánh giá lại thường xuyên dựa trên hướng dẫn lâm sàng hiện hành. Điều trị duy trì có thể được tiếp tục chừng nào lợi ích điều trị vẫn còn tốt và bệnh nhân còn dung nạp với điều trị galantamin. Nên cân nhắc ngừng galantamin khi có bằng chứng không còn hiệu quả điều trị hoặc bệnh nhân không còn dung nạp với điều trị.

Liều duy trì khởi đầu là 16 mg (8 mg dùng 2 lần/ ngày) và nên giữ mức liều này trong ít nhất 4 tuần. ✓

Nên cân nhắc tăng liều duy trì lên 24 mg/ ngày (12 mg dùng 2 lần/ ngày) ở những trường hợp cụ thể sau khi đã đánh giá đầy đủ bao gồm đánh giá lợi ích lâm sàng và khả năng dung nạp. Ở những bệnh nhân không có sự tăng đáp ứng hoặc không dung nạp liều 24 mg/ ngày, nên cân nhắc giảm liều xuống 16 mg/ ngày.

Ngừng thuốc

Không có phản ứng hồi ứng sau khi ngừng thuốc đột ngột (như khi chuẩn bị phẫu thuật).

Bệnh nhân suy thận

Nồng độ huyết tương galantamin có thể tăng ở bệnh nhân suy thận vừa đến nặng.

Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 9 mL/ phút, không cần hiệu chỉnh liều galantamin.

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

Bệnh nhân suy gan

Nồng độ huyết tương của galantamin có thể tăng ở bệnh nhân suy gan vừa đến nặng.

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

Ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh > 9), chống chỉ định dùng galantamin.

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

Điều trị phối hợp

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

Trẻ em

Galantamin không được chỉ định cho trẻ em.

Cách dùng:

Galantamin được dùng qua đường uống, ngày 2 lần, tốt nhất là vào các bữa ăn sáng và tối. Cần đảm bảo dùng nước đầy đủ trong quá trình điều trị.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với galantamin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Vì chưa có thông tin về việc sử dụng galantamin ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh > 9) và ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 9 mL/ phút, chống chỉ định dùng galantamin ở những bệnh nhân này. Chống chỉ định galantamin ở bệnh nhân bị đồng thời rối loạn chức năng gan và thận đáng kể.

6. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các dạng mất trí nhớ

Galantamin được chỉ định cho bệnh nhân bị mất trí nhớ do Alzheimer từ nhẹ đến nặng. Lợi ích của galantamin trên các dạng sa sút trí tuệ hoặc suy giảm trí nhớ khác chưa được xác định. Trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài 2 năm ở các bệnh nhân bị suy giảm ý thức nhẹ (một dạng suy giảm trí nhớ nhẹ hơn không thuộc phạm vi mất trí nhớ do Alzheimer), galantamin không cho thấy bất kỳ lợi ích nào trong việc giảm sự suy giảm ý thức hoặc sự tiến triển lâm sàng sang mất trí nhớ. Tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng galantamin cao hơn đáng kể so với nhóm dùng giả dược. Nguyên nhân tử vong rất đa dạng. Khoảng 50% trường hợp tử vong do dùng galantamin là do kết quả của các nguyên nhân mạch máu (nhồi máu cơ tim, đột quỵ và đột tử). Chưa rõ liên quan của những kết quả này với điều trị ở bệnh nhân mất trí nhớ do Alzheimer.

Không có sự gia tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng galantamin trong một nghiên cứu dài hạn, ngẫu nhiên, đối chứng giả dược ở bệnh nhân bị Alzheimer từ nhẹ đến vừa. Tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng giả dược cao hơn đáng kể so với nhóm dùng galantamin.

Nên chẩn đoán mất trí nhớ do Alzheimer theo hướng dẫn hiện hành. Điều trị bằng galantamin nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ và chỉ nên được khởi đầu nếu bệnh nhân có người chăm sóc có thể thường xuyên theo dõi việc uống thuốc của bệnh nhân.

Phản ứng da nghiêm trọng

Phản ứng da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng galantamin. Nên khuyên bệnh nhân thông báo những dấu hiệu của phản ứng da nghiêm trọng và ngừng dùng galantamin ngay khi có dấu hiệu phát ban da đầu tiên.

Theo dõi cân nặng

Bệnh nhân bị Alzheimer bị sụt cân. Điều trị với thuốc kháng cholinesterase, bao gồm galantamin, có thể gây sụt cân ở những bệnh nhân này. Nên theo dõi cân nặng của bệnh nhân khi điều trị.

Các tình trạng cần thận trọng

Như những thuốc có tác dụng giống cholin khác, nên thận trọng khi dùng galantamin ở những bệnh nhân có những tình trạng sau:

Rối loạn tim mạch

Do tác dụng dược lý của mình, những thuốc có tác dụng giống cholin có thể có tác dụng cường đối giao cảm lên nhịp tim (như chậm nhịp tim). Tác dụng này có thể đặc biệt quan trọng ở bệnh nhân bị hội chứng nút xoang hoặc các rối loạn dẫn truyền trên thất của tim khác hoặc ở những bệnh nhân dùng chung với các thuốc có thể làm giảm đáng kể nhịp tim, như digoxin và thuốc chẹn beta hoặc ở bệnh nhân có rối loạn điện giải chưa được xử trí (như tăng kali huyết, hạ kali huyết).

Vì vậy nên thận trọng khi dùng galantamin ở bệnh nhân có bệnh tim mạch, như giai đoạn ngay sau nhồi máu cơ tim, khởi phát mới rung nhĩ, block tim mức độ 2 hoặc cao hơn, đau thắt ngực không ổn định, hoặc suy tim sung huyết, đặc biệt là NYHA độ III - IV.

Ở một phân tích gộp nghiên cứu đối chứng giả dược ở bệnh nhân bị mất trí nhớ do Alzheimer được điều trị với galantamin, có sự gia tăng tỷ lệ tác dụng không mong muốn trên tim mạch.

Rối loạn tiêu hóa

Bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa cao, như những bệnh nhân có tiền sử bệnh loét hoặc những bệnh nhân dễ mắc bệnh này, bao gồm bệnh nhân đang dùng chung với các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), nên được theo dõi triệu chứng. Không khuyến cáo dùng galantamin ở bệnh nhân bị tắc nghẽn dạ dày - ruột hoặc đang hồi phục sau khi phẫu thuật dạ dày - ruột.

Rối loạn thần kinh

Đã có báo cáo động kinh khi dùng galantamin. Động kinh cũng có thể là một biểu hiện của bệnh Alzheimer. Trong trường hợp hiếm gặp, sự tăng trương lực cholinergic có thể làm nặng thêm triệu chứng Parkinson.

Trong một phân tích gộp nghiên cứu đối chứng giả dược ở bệnh nhân mất trí nhớ do Alzheimer điều trị với galantamin, biến cố trên mạch máu não ít được thấy. Có thể cân nhắc dùng galantamin ở bệnh nhân có bệnh mạch máu não.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Nên cẩn thận khi dùng thuốc có tác dụng giống cholin ở bệnh nhân có tiền sử hen phế quản nặng hoặc bệnh tắc nghẽn phổi hoặc nhiễm trùng phổi hoạt động (như viêm phổi).

Rối loạn thận và tiết niệu

Không khuyến cáo dùng galantamin ở bệnh nhân bị tắc nghẽn đường tiêu hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

Phẫu thuật

Galantamin, cũng như những thuốc có tác dụng giống cholin, thường làm tăng sự giãn cơ kiểu succinylcholin khi gây mê, đặc biệt trong trường hợp thiếu hụt pseudocholinesterase.

Cảnh báo tá dược

DERUFF-4/ DERUFF có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng và dầu thầu dầu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

DERUFF có chứa màu erythrosin, màu sunset yellow, màu brilliant blue có thể gây dị ứng.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có nghiên cứu trên người mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy galantamin làm chậm quá trình phát triển của bào thai và động vật mới sinh. Cần thận trọng khi dùng cho người mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa xác định được galantamin có qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, không chỉ định dùng thuốc đối với phụ nữ thời kỳ cho con bú hoặc khi dùng galantamin không nên cho con bú mẹ.

Khả năng sinh sản

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

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Galantamin có ảnh hưởng từ nhẹ đến trung bình trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Triệu chứng bao gồm chóng mặt và buồn ngủ, đặc biệt trong tuần điều trị đầu tiên.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác dược lực học

Vì cơ chế tác động của mình, không nên dùng galantamin chung với những thuốc có tác dụng giống cholin khác (như ambenonium, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin hoặc pilocarpin dùng toàn thân). Galantamin có khả năng đối kháng tác dụng của những thuốc kháng cholinergic. Nếu ngừng các thuốc kháng cholinergic như atropin đột ngột, có nguy cơ tác dụng của galantamin có thể bùng phát. Tương tự như với những thuốc có tác dụng giống cholin, galantamin có thể tương tác dược lực học với những thuốc làm giảm đáng kể nhịp tim như digoxin, thuốc chẹn beta, một số thuốc chẹn kênh calci và amiodaron. Nên thận trọng khi dùng chung với những thuốc có thể gây xoắn đỉnh. Trong những trường hợp này nên cân nhắc theo dõi điện tâm đồ.

Galantamin, cũng như thuốc có tác dụng giống cholin khác, thường gây tăng giãn cơ kiểu succinylcholin khi gây mê, đặc biệt trong trường hợp thiếu hụt pseudocholinesterase.

Tương tác dược lực học

Sự thải trừ galantamin có sự tham gia của nhiều con đường chuyển hóa khác nhau và thải trừ qua thận. Khả năng tương tác có ý nghĩa lâm sàng thấp. Tuy nhiên, có thể xảy ra tương tác đáng kể ở một số bệnh nhân.

Dùng chung galantamin với thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Khuyến cáo dùng galantamin với thức ăn để giảm thiểu tác dụng không mong muốn cholinergic.

Các thuốc khác ảnh hưởng đến chuyển hóa galantamin

Nghiên cứu tương tác thuốc chính thức cho thấy sinh khả dụng galantamin khoảng 40% khi dùng chung với paroxetin (thuốc ức chế mạnh CYP2D6) và 30% và 12% khi dùng chung với ketoconazol và erythromycin (thuốc ức chế CYP3A4). Vì vậy, khởi đầu điều trị với thuốc ức chế mạnh CYP2D6 (như quinidin, paroxetin hoặc fluoxetin) hoặc thuốc ức chế CYP3A4 (như ketoconazol hoặc ritonavir) khi đang dùng galantamin, bệnh nhân có thể bị tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn cholinergic, chủ yếu là buồn nôn và nôn. Trong những trường hợp này, dựa trên khả năng dung nạp, có thể cân nhắc giảm liều duy trì galantamin.

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

Ảnh hưởng của galantamin lên chuyển hóa của những thuốc khác

Galantamin ở liều điều trị 24 mg/ ngày không ảnh hưởng đến động học của digoxin mặc dù vẫn có thể xảy ra tương tác dược lực học.

Galantamin ở liều điều trị 24 mg/ ngày không ảnh hưởng đến động học warfarin và thời gian prothrombin.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn theo tần suất và hệ cơ quan

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.

Tâm thần: Áo giác, trầm cảm.

Thần kinh: Ngất xỉu, chóng mặt, run, nhức đầu, buồn ngủ, hôn mê.

Tim: Chậm nhịp tim.

Mạch máu: Tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Đau bụng, đau thượng vị, tiêu chảy, khó tiêu, khó chịu dạ dày.

Cơ xương và mô liên kết: Co thắt cơ.

Toàn thân và đường sử dụng: Kiệt sức, mệt mỏi, suy nhược.

Xét nghiệm: Sụt cân.

Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng: Té ngã, vết rách.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Miễn dịch: Quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước.

Tâm thần: Áo giác thị giác, ảo giác thính giác.

Thần kinh: Dị cảm, loạn vị giác, ngủ lịm, động kinh.

Thị giác: Nhìn mờ.

Tai và mê đạo (tai trong): Ò tai.

Tim: Ngoại tâm thu thất, block nhĩ thất độ 1, chậm nhịp xoang, đánh trống ngực.

Mạch máu: Hạ huyết áp, đỏ bừng.

Tiêu hóa: Nôn khan.

Da và mô dưới da: Tăng tiết mồ hôi.

Cơ xương và mô liên kết: Nhược cơ.

Xét nghiệm: Tăng enzym gan.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Tim: Block nhĩ thất hoàn toàn.

Gan mật: Viêm gan.

Da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, hồng ban đa dạng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, chán ăn, sụt cân) thường gặp nhất và tăng theo liều dùng. Để giảm bớt các tác dụng không mong muốn này, nên dùng galantamin vào bữa ăn, dùng thuốc chống nôn, uống đủ nước.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Dấu hiệu và triệu chứng quá liều đáng kể của galantamin được dự đoán là tương tự như quá liều các thuốc có tác dụng giống cholin khác. Những tác dụng này nói chung có sự tham gia của hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh đối giao cảm, và tiếp hợp thần kinh - cơ. Ngoài nhược cơ hoặc rung cơ cục bộ, có thể xuất hiện thêm một số hoặc tất cả những dấu hiệu của cơn cholinergic với triệu chứng: Buồn nôn nặng, nôn, đau bụng, tăng tiết nước bọt, chảy nước mắt, đi tiểu, đại tiện, đỏ mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, đột quy và co giật. Tăng nhược cơ kèm suy nhược khí quản và co thắt phế quản có thể dẫn đến tổn thương đường thở nghiêm trọng.

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về trường hợp xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT, chậm nhịp tim, nhanh nhịp thất và mất ý thức thoáng qua do vô ý quá liều galantamin.

Xử trí

Như những trường hợp quá liều thuốc khác, nên thực hiện các biện pháp hỗ trợ chung. Trong trường hợp nặng, có thể dùng thuốc kháng cholinergic như atropin như thuốc giải độc chung cho các thuốc có tác dụng giống cholin. Khuyến cáo khởi đầu với liều 0,5 - 1 mg tiêm tĩnh mạch, và sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



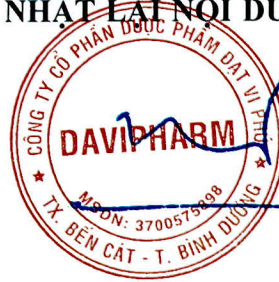
**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Tổng Giám Đốc
Phạm Tài Tường



TU. CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng