

Reminyl®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN

Viên nén REMINYL chứa galantamin hydrobromid, tương đương lần lượt với 4 mg và 8 mg galantamin.

Tá dược

Nhân viên nén

Colloidal silicon dioxid, crospovidon, lactose monohydrat, magne stearat và cellulose vi tinh thể.

Bao phim

Hydroxypropyl methylcellulose, propylene glycol, talc và titan dioxyd (E171).

Viên 4 mg chứa oxyd sắt vàng (E172). Viên 8 mg chứa oxyd sắt đỏ.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén 4 mg

Viên nén tròn 2 mặt lõm màu trắng có khắc chữ JANSSEN 1 mặt, mặt còn lại chữ G4. Mỗi viên nén chứa galatamin hydrobromid, tương đương với 4 mg galatamin.

Viên nén 8 mg

Viên nén tròn 2 mặt lõm màu hồng có khắc chữ JANSSEN 1 mặt, mặt còn lại chữ G8. Mỗi viên nén chứa galatamin hydrobromid, tương đương với 8 mg galatamin.

CHỈ ĐỊNH

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

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng-Người lớn

Đảm bảo uống đầy đủ nước trong quá trình điều trị.

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến dùng của viên nén REMINYL là 4 mg x 2 lần/ngày trong 4 tuần.

Chuyển từ dạng bào chế giải phóng tức thì sang viên nang giải phóng kéo dài

Bệnh nhân đang điều trị bằng REMINYL dạng giải phóng tức thì (viên nén hoặc dung dịch uống) có thể chuyển qua viên nang REMINYL giải phóng kéo dài bằng cách uống liều cuối cùng của viên nén giải phóng tức thì hoặc dung dịch uống vào buổi tối và bắt đầu uống viên nang REMINYL giải phóng kéo dài 1 lần/ngày vào sáng hôm sau. Khi chuyển từ REMINYL dạng giải phóng tức thì 2 lần/ngày sang dạng viên nang REMINYL giải phóng kéo dài 1 lần/ngày thì vẫn giữ nguyên tổng liều hàng ngày.

Liều duy trì

Liều duy trì khởi đầu là 16 mg/ngày (8 mg x 2 lần/ngày với viên nén) 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/ngày (12 mg x 2 lần/ngày với viên nén) cần phải được cân nhắc sau khi đã có những đánh giá đúng đắn về lợi ích lâm sàng và khả năng dung nạp.

Ngừng điều trị

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

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

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

Suy thận

Nồng độ Galantamin trong huyết tương có thể gia tăng ở những bệnh nhân bị suy chức năng thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin = 52-104 mL/phút) tới nặng (độ thanh thải creatinin = 9-51 mL/phút).

Không cần chỉnh liều với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin \geq 9 mL/phút (xem *Đặc tính dược động học-Đối tượng đặc biệt*).

Không nên sử dụng REMINYL cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 9 mL/phút bởi vì chưa có đầy đủ dữ liệu.

Suy gan

Nồng độ galantamin trong huyết tương có thể gia tăng ở những bệnh nhân suy chức năng gan trung bình đến nặng. Ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức độ trung bình (điểm Child-Pugh từ 7-9), dựa vào mô hình dược động học, liều khởi đầu đối với viên nén là 4 mg x 1 lần/ngày trong ít nhất 1 tuần, tốt nhất vào buổi sáng. Sau đó, bệnh nhân có thể chuyển sang liều 4 mg viên nén x 2 lần/ngày 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 (điểm Child-Pugh > 9).

Điều trị đồng thời

Cần xem xét việc giảm liều ở những bệnh nhân được điều trị bằng những thuốc ức chế mạnh CYP2D6 hoặc CYP3A4 (xem *Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác-Các thuốc khác ảnh hưởng lên chuyển hoá của galantamin*).

Cách dùng

REMINYL được dùng đường uống.

Nên uống viên nén REMINYL 2 lần/ngày, tốt nhất vào bữa sáng và tối.

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.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thể sa sút trí tuệ khác với sa sút trí tuệ của bệnh Alzheimer

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.

Các phản ứng nghiêm trọng trên da

Các phản ứng nghiêm trọng trên da (hội chứng Stevens-Johnson và bệnh ngoại ban mụn mủ cấp tính) đã được báo cáo trên những bệnh nhân sử dụng REMINYL (xem *Tác dụng không mong muốn*). Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu của các phản ứng nghiêm trọng trên da và ngừng sử dụng REMINYL khi xuất hiện dấu hiệu phát ban đầu tiên trên da.

Theo dõi cân nặng

Bệnh nhân Alzheimer bị sụt cân. Việc điều trị bằng những thuốc ức chế cholinesterase, bao gồm cả galantamin, đều có liên quan đến tình trạng sụt cân ở những bệnh nhân này. Cần phải theo dõi thể trọng bệnh nhân trong quá trình điều trị.

Những trường hợp cần thận trọng

Cũng như những thuốc kích thích hệ cholinergic khác, REMINYL cần thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp sau:

Bệnh lý 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 bao gồm nhịp tim chậm và tất cả các loại block nút nhĩ thất (xem *Tác dụng không mong muốn*). 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 beta. Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng REMINYL đã có liên quan đến ngất và hiếm khi có liên quan với tình trạng nhịp tim rất chậm.

Bệnh lý tiêu hóa: Đối với những bệnh nhân có nguy cơ khởi phát loét đường tiêu hóa, ví dụ như những bệnh nhân có tiền sử bị loét hoặc các yếu tố thuận lợi để gây loét, bao gồm những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), cần phải theo dõi 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.

Bệnh lý thần kinh: Các cơn co giật đã được báo cáo khi sử dụng REMINYL (xem *Tác dụng không mong muốn-Dữ liệu hậu mồi*). Cơn co giật cũng có thể là một biểu hiện của bệnh Alzheimer.

Bệnh lý phổi: Do những tác động kích thích hệ cholinergic, các thuốc nhóm này cần được kê toa 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 tiết niệu hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

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

REMINYL không được chỉ định cho những đối tượng bị suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI), tức là những người đã được chứng minh là sự suy giảm trí nhớ nặng hơn không phù hợp so với tuổi và kiến thức của họ, nhưng không thỏa mãn các tiêu chí của bệnh Alzheimer.

Hai thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong hai năm trên những bệnh nhân MCI không thỏa mãn các kết quả hiệu quả kép ban đầu. Mặc dù tỷ lệ tử vong ở hai nghiên cứu thấp, ghi nhận ban đầu cho thấy có nhiều trường hợp tử vong ở các đối tượng ngẫu nhiên dùng galantamin hơn so với giả dược, nhưng tỷ lệ các biến cố bất lợi nghiêm trọng là giống nhau giữa hai nhóm điều trị. Tử vong do các nguyên nhân khác nhau nằm trong dự đoán ở nhóm bệnh nhân cao tuổi. Khi đưa thêm vào dữ liệu thu được từ một nhóm nhiều bệnh nhân hơn bao gồm cả những người đã ngừng điều trị trước khi kết thúc thử nghiệm 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 ngừng việc điều trị trước khi tử vong 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 giả dược cao hơn nhóm REMINYL.

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

Các tương tác dược động học

Galantamin chuyển hóa qua nhiều con đường và được thải trừ qua thận. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, nhận thấy 2 enzym chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa của galantamin là CYP2D6 và CYP3A4.

Sự hấp thu của galantamin không bị giảm khi sử dụng acid dịch vị bị ức chế.

Các thuốc khác ảnh hưởng lên chuyển hóa của galantamin

Những thuốc ức chế mạnh CYP2D6 và CYP3A4 có thể làm gia tăng AUC của galantamin.

Các nghiên cứu về dược động học đa liều cho thấy khi uống cùng với ketoconazol và paroxetine thì AUC của galantamin gia tăng theo thứ tự là 30% và 40%. Còn khi uống cùng với Erythromycin, một loại thuốc ức chế CYP3A4 khác, thì AUC của galantamin chỉ tăng khoảng 10%. Phân tích dược động học (PK) trên nhóm bệnh nhân Alzheimer cho thấy độ thanh thải của galantamin giảm khoảng 25-33% khi uống cùng với amitriptylin, fluoxetine, fluvoxamin, paroxetine và quinidin, được biết là những thuốc ức chế CYP2D6.

Vì vậy, trong giai đoạn khởi đầu điều trị với các thuốc ức chế mạnh CYP2D6 hoặc CYP3A4, bệnh nhân có thể tăng tần suất các tác dụng phụ kiểu cholinergic, chủ yếu 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 dùng-Đối tượng đặc biệt*).

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

Ảnh hưởng của galantamin lên chuyển hóa của các thuốc khác

Liều điều trị của galantamin (12 mg 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 *in vitro* cho thấy tiềm năng gây ức chế của galantamin đối với các dạng chủ yếu của cytochrom P450 ở người là rất thấp.

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 beta). Galantamin, như một thuốc kích thích hệ cholinergic, có thể tác động mạnh lên sự giãn cơ kiểu succinylcholin trong khi gây mê.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Những nghiên cứu về sinh sản được tiến hành ở chuột cống mang thai với liều lên đến 16 mg/kg (hoặc gấp khoảng 25 lần liều điều trị ở người) và ở thỏ mang thai với liều lên đến 40 mg/kg (hoặc 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 sự gia tăng không đáng kể về tần suất gây bất thường ở các xương nhỏ với liều 16 mg/kg ở chuột cống.

Chưa có nghiên cứu sử dụng REMINYL ở phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng REMINYL trong thai kỳ khi hiệu quả vượt trội nguy cơ tiềm tàng đối với thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu REMINYL 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 LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ 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 ra các phản ứng bất lợi (như choáng váng và ngủ gà), điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt trong tuần điều trị đầu tiên (xem Tác dụng không mong muốn).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng bất lợi sẽ được trình bày trong phần này. Những phản ứng bất lợi là các biến cố bất lợi được xem là có liên quan đến việc sử dụng galantamin hydrobromid dựa trên việc đánh giá toàn diện những thông tin về biến cố bất lợi sẵn có. Mọi quan hệ nhân quả với galantamin hydrobromid không thể xác định chắc chắn ở từng trường hợp cụ thể. Hơn nữa, những thử nghiệm lâm sàng này được thực hiện trong những điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng bất lợi được ghi nhận trong những thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng của các thuốc khác và có thể nó cũng không phản ánh tỷ lệ ghi nhận được trên thực hành lâm sàng.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Dữ liệu mù đôi – Phản ứng bất lợi báo cáo ở tần suất ≥1%

Tính an toàn của REMINYL được đánh giá trên 6502 bệnh nhân sa sút trí tuệ thể Alzheimer từ nhẹ đến vừa, những người đã tham gia trong 8 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng giả dược. Thông tin trong mục này được lấy ra từ dữ liệu tổng hợp.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở tần suất ≥1% khi điều trị với REMINYL-trong các thử nghiệm này được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở tần suất ≥1% khi điều trị với REMINYL - ở 8 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng giả dược		
Phân loại hệ cơ quan Phản ứng bất lợi	REMINYL (n=3956) %	Giả dược (n=2546) %
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Giảm thêm ăn	7,4	2,1
Rối loạn hướng tâm thần		
Trầm cảm	3,6	2,3
Rối loạn hệ thần kinh		
Choáng váng	6,8	2,9
Đau đầu	7,1	5,5
Run	1,6	0,7
Ngất	1,4	0,6
Ngủ lịm	1,3	0,4
Buồn ngủ	1,5	0,8
Rối loạn tim		
Nhịp tim chậm	1,0	0,3
Rối loạn tiêu hóa		
Buồn nôn	20,7	5,5
Nôn	10,5	2,3
Tiêu chảy	7,4	4,9
Đau bụng	2,0	0,6
Đau bụng trên	1,9	1,4
Khó tiêu	1,5	1,0
Khó chịu vùng bụng	2,1	0,7
Rối loạn mô liên kết và cơ xương		
Cơ thất cơ	1,2	0,5
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc		
Mệt mỏi	3,5	1,8
Suy nhược	2,0	1,5
Cảm giác khó chịu	1,1	0,5
Các chỉ số khác		
Giảm cân	4,7	1,5
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng phẫu thuật		
Té ngã	3,9	3,0
Vết thương hở	1,1	0,5

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng giả dược, tính an toàn của REMINYL viên nang giải phóng kéo dài 1 lần/ngày có tần suất và tính chất tương tự như REMINYL dạng viên nén.

Buồn nôn và nôn là hai phản ứng bất lợi thường gặp nhất xảy ra chủ yếu trong thời gian điều chỉnh liều, kéo dài khoảng dưới 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 có thể hữu ích cho các trường hợp này.

Dữ liệu mù đôi và nhân mờ – Phản ứng bất lợi báo cáo ở tần suất <1%

Ngoài các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, độ an toàn của REMINYL còn được đánh giá trên 1454 bệnh nhân sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer từ nhẹ đến vừa trong 5 thử nghiệm lâm sàng nhân mờ. Các phản ứng bất lợi bổ sung không được báo cáo trong Bảng 1, xảy ra ở tần suất <1% khi bệnh nhân điều trị với REMINYL (n=5410) trong 8 bộ dữ liệu lâm sàng mù đôi và 5 bộ dữ liệu lâm sàng nhân mờ được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Các phản ứng bất lợi báo cáo ở tần suất <1% khi điều trị với REMINYL ở các thử nghiệm mù đôi hoặc nhân mờ	
Phân loại hệ cơ quan	REMINYL (n=5410) %
Phản ứng bất lợi	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Mất nước	0,96
Rối loạn hệ thần kinh	
Bất thường vị giác	0,31
Ngủ nhiều	0,55
Dị cảm	0,33
Rối loạn ở mắt	
Nhìn mờ	0,31
Rối loạn tim	
Block nhĩ thất mức độ một	0,30
Đánh trống ngực	0,41
Chậm nhịp xoang	0,55
Ngoại tâm thu trên thất	0,46
Rối loạn mạch	
Đỏ bừng	0,24
Hạ huyết áp	0,52
Rối loạn tiêu hóa	
Nôn khan	0,22
Rối loạn da và mô dưới da	
Tăng tiết mồ hôi	0,85
Rối loạn mô liên kết và cơ xương	
Yếu cơ	0,61

Dữ liệu hậu mãi

Ngoài các phản ứng bất lợi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng đã được liệt kê phía trên, những phản ứng bất lợi sau được báo cáo trong thời gian sử dụng thuốc trên thị trường. Bảng 3 trình bày các tần suất phản ứng bất lợi được tính theo quy ước như sau:

- Rất thường gặp ≥ 1/10 (≥ 10%)
- Thường gặp ≥ 1/100 và < 1/10 (≥ 1% và < 10%)
- Ít gặp ≥ 1/1000 và < 1/100 (≥ 0,1% và < 1%)
- Hiếm gặp ≥ 1/10000 và < 1/1000 (≥ 0,01% và < 0,1%)
- Rất hiếm gặp < 1/10000 (< 0,01%), bao gồm những báo cáo riêng lẻ
- Không rõ không thể ước lượng được từ các dữ liệu sẵn có

Bảng 3. Các phản ứng bất lợi của REMINYL được xác định trong giai đoạn hậu mãi	
Phân loại hệ cơ quan	Phân loại tần suất ước tính từ các thử nghiệm lâm sàng với REMINYL
Phản ứng bất lợi	
Rối loạn hệ miễn dịch	
Quá mẫn cảm	Ít gặp
Rối loạn hướng tâm thần	
Ảo giác	Thường gặp
Ảo thị	Ít gặp
Ảo thanh	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
Cơ giật	Ít gặp
Rối loạn tai và mê đạo	
Ù tai	Ít gặp
Rối loạn tim	
Block nhĩ thất hoàn toàn	Hiếm gặp
Rối loạn mạch	
Hạ huyết áp	Thường gặp
Rối loạn hệ gan mật	
Vàng gan	Hiếm gặp
Rối loạn trên da và mô dưới da	
Hội chứng Steven-Johnson	Không rõ
Bệnh ngoại ban mủ cấp tính	Không rõ
Hồng ban đa dạng	Không rõ
Xét nghiệm	
Tăng men gan	Ít gặp

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

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng và dấu hiệu quá liều có ý nghĩa 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 thần kinh phó giao cảm và dẫn truyền thần kinh-cơ. Ngoài triệu chứng yếu cơ hoặc rung cơ cục bộ, một số hay tất cả những biểu hiện của một cơn cholinergic có thể xuất hiện: buồn nôn dữ dội, nôn, 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.

Đã có các báo cáo hậu mãi của xoắn đỉnh, kéo dài 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 liều sử dụng, 8 viên nén 4 mg (tổng 32 mg) đã được uống trong một ngày.

Hai trường hợp nữa do vô tình uống 32 mg (buồn nôn, nôn, và khô miệng; buồn nôn, nôn, và đau ngực vùng dưới xương ức) và một trường hợp uống 40 mg (nôn) dẫn đến phải nằm viện một thời gian ngắn để quan sát về sự hồi phục hoàn toàn. Một bệnh nhân, 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, đã được kê đơn 16 mg/ngày dung dịch uống, đã vô tình uống 160 mg (40 mL) đã vã mồ hôi, nôn, nhịp tim chậm và gần như ngất một giờ sau đó, cần phải nhập viện điều trị. Các triệu chứng của bệnh nhân này đã được giải quyết trong vòng 24 giờ.

Điều trị

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 atropin được sử dụng như thuốc giải độc 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 các chiến lược kiểm soát quá liều hiện nay liên tục phát triển.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống sa sút trí tuệ, mã ATC: N06D A04.

Cơ chế tác dụng

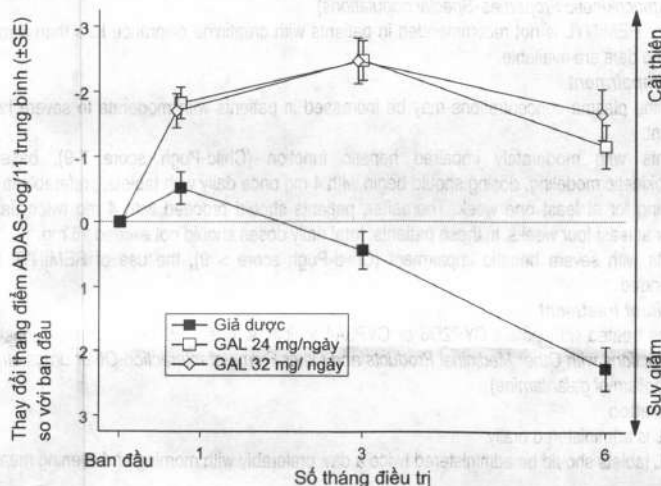
Galantamin, một alkaloid bậc 3, là một thuốc ức chế cạnh tranh, chọn lọc và có thể hồi phục đối với acetylcholinesterase. Ngoài ra, galantamin làm gia tăng tác động nội tại của acetylcholin lên thụ thể nicotin, có lẽ thông qua việc gắn kết vào vị trí allosteric của thụ thể. Kết quả là có thể đạt được 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

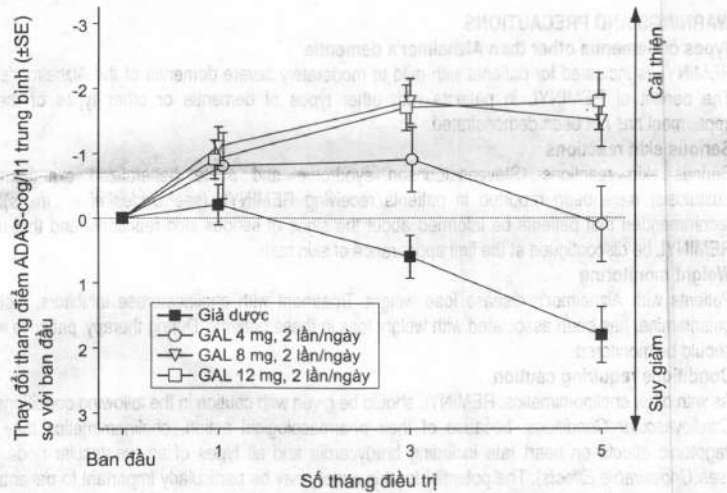
Các liều dùng của REMINYL cho hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân Alzheimer là 16, 24 và 32 mg/ngày. Trong các liều này, liều 16 và 24 mg/ngày được xác định có mối tương quan giữa hiệu quả/nguy cơ tốt nhất và được coi như là các liều khuyến cáo sử dụng. Hiệu quả của galantamin đã được nghiên cứu với việc 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 chăm sóc), một số đánh giá các hoạt động của cuộc sống hàng ngày và Bảng 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 với galantamin đánh giá bằng ADAS-cog (xem hình) và CIBIC-plus tốt hơn một cách thống nhất 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 về chức năng nhận thức. Điều trị bằng galantamin cũng đã duy trì được đáng kể 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 tàn phá trong Sa sút trí tuệ (DAD)* và *Nghiên cứu hợp tác bệnh Alzheimer (ADCS)-Bảng đánh giá ADL*, lượng giá liên quan tới người chăm sóc. Các mức 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 (± SE) tính từ điểm bắt đầu trong thang điểm ADAS-cog/11 theo thời gian (dữ liệu quan sát) (dữ liệu tổng hợp GAL-USA-1 và GAL-INT-1)



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



Điều trị kéo dài (Kết hợp của thử nghiệm mù đôi trong 6 tháng đầu và thử nghiệm nhân mở trong 6 tháng tiếp theo) cho thấy nhận thức của bệnh nhân và hoạt động chức năng được duy trì trong suốt một năm. Hiệu quả của viên nang REMINYL giải phóng kéo dài được nghiên cứu trong một thử nghiệm có đối chứng giả dược, 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 còn 16 mg/ngày vào tuần thứ 12. Liều lựa chọn tại tuần thứ 12 sẽ được duy trì cho thời gian còn lại của 6 tháng điều trị. Trong phân tích hiệu quả ban đầu của đề cương thiết kế cho 2 tiêu chí (ADAS-cog/11 và CIBIC-plus) tại cùng tháng 6, REMINYL giải phóng kéo dài chỉ cho thấy cải thiện có ý nghĩa hơn giả dược 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 dược, đây là một tiêu chuẩn chính 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 được coi như hoạt chất đối chứng trong nghiên cứu này.

Tính hiệu quả và an toàn dài hạn (2 năm) trên bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer mức độ nhẹ tới vừa

Một nghiên cứu đa trung tâm, song song, có đối chứng với giả dược, ngẫu nhiên mù đôi đã đánh giá tính an toàn và hiệu quả dài hạn (2 năm) của viên nang giải phóng kéo dài galantamin trong điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer mức độ nhẹ tới vừa. 1023 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên trong nhóm giả dược, và 1028 bệnh nhân trong nhóm galantamin. Các đặc điểm nhân khẩu học và ban đầu là giống nhau giữa các nhóm. Đa số bệnh nhân là nữ (65%) và da trắng (99,9%). Độ tuổi trung vị là 74 tuổi, và điểm đánh giá tình trạng tâm thần (MMSE) ban đầu là 19.

Trong tiêu chí đầu tiên về tính hiệu quả (được xác định như là sự thay đổi điểm MMSE so với ban đầu tại tháng 24), đã có sự suy giảm nhận thức ít hơn một cách đáng kể trong nhóm galantamin so sánh với nhóm giả dược trong sự thay đổi điểm MMSE so với ban đầu tại tháng 24 (-1,41 so với -2,14; $p < 0,001$). Trong tiêu chí chính thứ hai về tính hiệu quả (được xác định như sự thay đổi trong MMSE tại tháng 6 và thay đổi trong điểm DAD tại tháng 24), đã có sự cải thiện lớn hơn đáng kể trong sự thay đổi điểm MMSE so với ban đầu tại tháng 6 trong nhóm galantamin so sánh với giả dược (trung bình thay đổi của 0,15 so với -0,28; $p < 0,001$) và suy giảm ít hơn đáng kể trong điểm DAD tại tháng 24 trong nhóm galantamin so với nhóm giả dược (-8,2 so với -10,8; $p = 0,002$).

Trong tiêu chí chính về tính an toàn (từ vong), đã có tổng số 89 ca tử vong; 56 ca tử vong (5,5%) trong nhóm giả dược và 33 ca tử vong (3,2%) trong nhóm galantamin. Điều này thể hiện tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể trong nhóm giả dược so với nhóm galantamin [tỷ lệ nguy cơ và khoảng tin cậy 95% của 0,58 (0,37-0,89) ($p = 0,011$)].

Bệnh Alzheimer với bệnh lý mạch máu não (AD + CVD)

Hiệu quả và tính an toàn của galantamin trên các đối tượng bị Alzheimer và có bệnh lý mạch máu não điển hình (AD + CVD) đã được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng giả dược. Có 282 đối tượng, chiếm 48% tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu (N = 592) được chẩn đoán AD + CVD. Mặc dù thử nghiệm này không được hỗ trợ cho phân tích các phân nhóm, các đối tượng được điều trị bằng galantamin đã có cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê, so sánh với các đối tượng điều trị bằng giả dược trong cả hai kết quả ban đầu [(nhận thức: ADAS-cog/11 [$p < 0,001$]; đánh giá lâm sàng toàn bộ: CIBIC-plus [$p < 0,001$] và đo lường các hoạt động sống hàng ngày (DAD [$P = 0,003$]).

Nhìn chung, tính an toàn và khả năng dung nạp của galantamin trên đối tượng AD + CVD là tương tự như các kết quả đã được quan sát trong các thử nghiệm trước đó trên bệnh nhân Alzheimer được điều trị với galantamin. Các biến cố điều trị được báo cáo phổ biến là buồn nôn (19% với galantamin và 11% với giả dược). Các tác dụng ngoại ý khác, xảy ra > 5% đối tượng AD + CVD và được báo cáo thường xuyên trên nhóm galantamin hơn so với nhóm giả dược đó là chóng mặt, nôn, đau bụng, tiêu chảy và mệt mỏi. Tỷ lệ của "rối loạn mạch máu não" (ví dụ: đột quỵ) trên nhóm giả dược cao hơn (nhóm giả dược: 5/96 [5%] đối tượng; nhóm galantamin: 2/186 [1%] đối tượng). Nhìn chung, dữ liệu an toàn của galantamin ở những bệnh nhân AD+CVD được quan sát trong nghiên cứu là nhất quán với dữ liệu an toàn được quan sát trong nghiên cứu với bệnh nhân Alzheimer.

Rối loạn nhận thức nhẹ (MCI)

Hai thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát 2 năm trên đối tượng rối loạn nhận thức nhẹ (MCI) đã không đáp ứng được các kết quả về hiệu quả kép ban đầu. Mặc dù tỷ lệ tử vong thấp (0,7%), ghi nhận ban đầu cho thấy nhiều trường hợp tử vong ở nhóm galantamin (13/1026) hơn so với nhóm giả dược (1/1022), nhưng tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng là tương đương trên cả hai nhóm điều trị (19%).

Phân tích ITT (intent-to-treat) trong 24 tháng ghi nhận 20 trường hợp tử vong trong nhóm ngẫu nhiên dùng giả dược so với 34 trường hợp tử vong trong nhóm ngẫu nhiên dùng galantamin (nguy cơ tương đối [95% CI] = 1,70 [1,00; 2,90]; p = 0,051. Có 14 trường hợp trong nhóm galantamin và 3 trường hợp trong nhóm giả dược (nguy cơ tương đối [95% CI] = 4,08 [1,57; 10,57]; p = 0,004) tử vong trong khoảng thời gian 30 ngày sau khi kết thúc nghiên cứu mù đôi, theo đề cương. 13 trường hợp tử vong trong nhóm giả dược và 20 trường hợp trong nhóm galantamin được cho là có liên quan trực tiếp đến các biến cố bất lợi xảy ra trong khi các đối tượng này đã sử dụng thuốc trong nghiên cứu mù đôi (nguy cơ tương đối [95% CI] = 1,54 (0,78; 3,04)); p = 0,218.

Nhiều đối tượng trong nhóm giả dược ngừng thuốc trước khi tử vong hơn so với nhóm galantamin, có thể giải thích cho sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong ghi nhận ban đầu. Thu thập dữ liệu từ phần lớn các bệnh nhân trong cả hai nhóm điều trị, bao gồm số lượng bệnh nhân ngừng thuốc trước khi kết thúc giai đoạn nghiên cứu mù đôi (GAL-COG-3002), tổng 102 trường hợp tử vong, 56 trường hợp trong nhóm galantamin và 46 trường hợp trong nhóm giả dược nguy cơ tương đối [95% CI] = 1,24 [0,84; 1,83]; p = 0,274). Các trường hợp tử vong này là do các nguyên nhân khác nhau, nằm trong dự đoán trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi, với khoảng một nửa trong số này là do các nguyên nhân trên mạch máu trong cả hai nhóm.

ĐẶC TÍNH ĐỘNG HỌC

Hấp thu

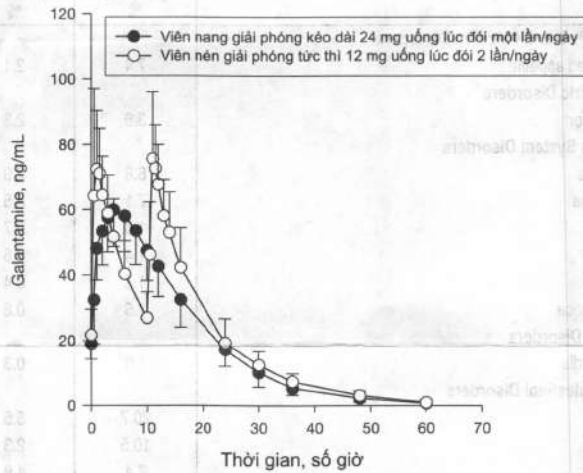
Sau khi uống 1 liều duy nhất viên nén 8 mg galantamin, sự hấp thu xảy ra nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương là 43±13 ng/mL, đạt được sau 1,2 giờ và AUC_∞ trung bình là 427±102 ng.giờ/mL. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của galantamin là 88,5%. Uống galantamin viên nén chung với thức ăn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

Sau khi uống liều lặp lại viên nén 12 mg galantamin 2 lần/ngày, nồng độ đỉnh và đáy trung bình trong huyết tương 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.

So sánh sinh khả dụng của dạng giải phóng tức thì với dạng giải phóng kéo dài

Trong một nghiên cứu về sinh khả dụng ở trạng thái hằng định, khi dùng viên nang REMINYL giải phóng kéo dài, 24 mg 1 lần/ngày, cho thấy tương đương sinh học với viên nén giải phóng tức thì 12 mg x 2 lần/ngày về chỉ số AUC_{24h} và C_{min}. Giá trị C_{max} của viên nang giải phóng kéo dài 24 mg x 1 lần/ngày đạt được sau 4,4 giờ, thấp hơn khoảng 24% so với viên nén giải phóng tức thì 12 mg x 2 lần/ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng ở trạng thái hằng định của viên nang giải phóng kéo dài 24 mg. Trong một nghiên cứu tương xứng liều dùng của viên nang REMINYL giải phóng kéo dài trên người cao tuổi và người trẻ trưởng thành khỏe mạnh cho thấy nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định đạt được trong vòng 6 ngày ở tất cả các mức liều (8 mg, 16 mg, và 24 mg) trên cả 2 nhóm. Dược động học ở trạng thái hằng định là tương xứng với liều trong nghiên cứu ở khoảng liều từ 8 mg đến 24 mg trên cả 2 nhóm.

Hình 3. Biểu đồ so sánh tuyến tính nồng độ trong huyết tương trung bình theo thời gian của galantamin



Phân bố

Galantamin có thể tích phân bố trung bình (V_{dss} trung bình 175 L). Galantamin gắn kết thấp với protein huyết tương: 17,7 ± 0,8%. Trong máu toàn phần, galantamin phân bố chủ yếu ở hồng cầu (52,7%), và dịch huyết tương (39,0%), trong khi phần gắn kết với protein huyết tương chỉ là 8,4%. Tỷ lệ nồng độ trong máu toàn phần so với huyết tương của galantamin là 1,17.

Chuyển hóa

Các con đường chuyển hóa chính là: N-oxy hóa, N-demethyl hóa, O-demethyl hóa, glucuronid hóa và epime hóa. O-demethyl quan trọng hơn nhiều ở những người chuyển hóa mạnh của CYP2D6. Mức độ bài tiết của tổng hoạt tính đánh dấu 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 cytochrom P450 2D6 và 3A4 là những isoenzym cytochrom P450 chính tham gia vào sự chuyển hóa galantamin.

Trong huyết tương của những người chuyển hóa mạnh và kém, dạng galantamin không biến đổi và dạng 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 cũng quan trọng.

Không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào của galantamin (norgalantamin, O-desmethyl-galantamin và O-desmethyl-norgalantamin) được phát hiện dưới dạng không kết hợp trong huyết tương của những người chuyển hóa mạnh hoặc chuyển hóa kém sau 1 liều duy nhất. Norgalantamin có thể được phát hiện trong huyết tương ở những bệnh nhân sau khi dùng đa liều, nhưng không vượt quá 10% nồng độ galantamin.

Thải trừ

Galantamin là thuốc có độ thanh thải thấp (độ thanh thải trong huyết tương xấp xỉ 300 mL/phút). Thải trừ của galantamin theo cấp số nhân, thời gian bán thải sau cùng là 7-8 giờ.

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

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

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 (độ thanh thải creatinin = 52-104 mL/phút) hoặc tăng 67% ở những người suy thận nặng (độ 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 cho thấy rằng không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân Alzheimer có suy thận miễn là độ thanh thải creatinin tối thiểu là 9 mL/phút (xem *Liều dùng và cách dùng-Đối tượng đặc biệt*) bởi vì thanh thải của galantamin thấp hơn ở những bệnh nhân Alzheimer.

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của galantamin trên những đối tượng suy chức năng gan nhẹ (điểm Child-Pugh từ 5-6) tương tự với trên người khỏe mạnh. Trên bệnh nhân suy chức năng gan trung bình (điểm Child-Pugh từ 7-9), AUC và thời gian bán thải của galantamin tăng khoảng 30% (xem *Liều dùng và cách dùng-Đối tượng đặc biệt*).

Đặc điểm trên bệnh nhân Alzheimer

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

THÔNG TIN 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.

TÍNH TƯƠNG KÝ

Không có

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

Đề xa tầm nhìn và tầm tay trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

4 mg: Hộp 1 vỉ x 14 viên nén

8 mg: Hộp 1 vỉ x 14 viên nén

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ MÁY SẢN XUẤT

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:

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

ĐT: +84 8 38214828

E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com

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

Ngày được phê duyệt: 19/04/2017

CCDS 02Aug2016, phiên bản 012

PL Reminyl tab 4 mg & 8 mg_CCDS 02Aug2016_v1

Ngày sửa đổi: 20/11/2016

