

LABELLING

Artwork of secondary packaging:



Reminyl 8 mg 28 oral capsules/ cápsulas orales

Batch no: Mfg. date: Expiry: Mm/yy/yy Mm/yy/yy



28 cápsulas orales

galantamina 8 mg (en forma de hidrobromida) para una cápsula  
Cápsulas de Liberación Prolongada  
Reminyl 8 mg

© Janssen-Cilag 2012

Para administración oral - Siga las indicaciones de su médico  
Manténgase fuera del alcance de los niños - Conservar a temperatura inferior a 30°C

Manufactured by: Janssen-Cilag SpA. - V.C. Janssen  
Borgo S. Michele - 04100 Latina - Italy  
For: Janssen Pharmaceutica NV - Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse - Belgium

INT 984451 1341

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/3/2016

Reminyl 8 mg  
Prolonged Release Capsules

Galantamine 8 mg (as hydrobromide) per capsule

28 oral capsules



"REMINYL" 8 mg  
THUỐC BÀN THEO ĐƠN  
Mỗi viên chứa 10,25 mg Galantamin hydrobromid tương đương 8 mg Galantamin  
Hộp 4 vỉ x 7 viên nang giải phóng kéo dài  
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo  
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.  
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG  
Sản xuất bán thành phẩm các hạt thuốc giải phóng kéo dài tại Janssen Pharmaceutica NV, Lammerdries 55, Olen, B-2250, Bỉ.  
Kiểm nghiệm, xuất xưởng các hạt thuốc giải phóng kéo dài tại Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, B-2340, Bỉ.  
Đóng nang, đóng gói sơ cấp và thử cấp, kiểm nghiệm và xuất xưởng là thành phẩm tại Janssen-Cilag S.p.A., Via C. Janssen (loc. Borgo S. Michele) - 04100 Latina - Ý.  
Số lô SX, NSX, HD xem Batch no., Mfg. date, Expiry trên bao bì (Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn)  
ĐNNK: Vimedimex Bình Dương, tỉnh Bình Dương  
CTĐK: Janssen-Cilag Ltd., Thủ Lan  
SDK: VN-xxxx-xx SL1\_Reminyl\_PR 8mg\_V2

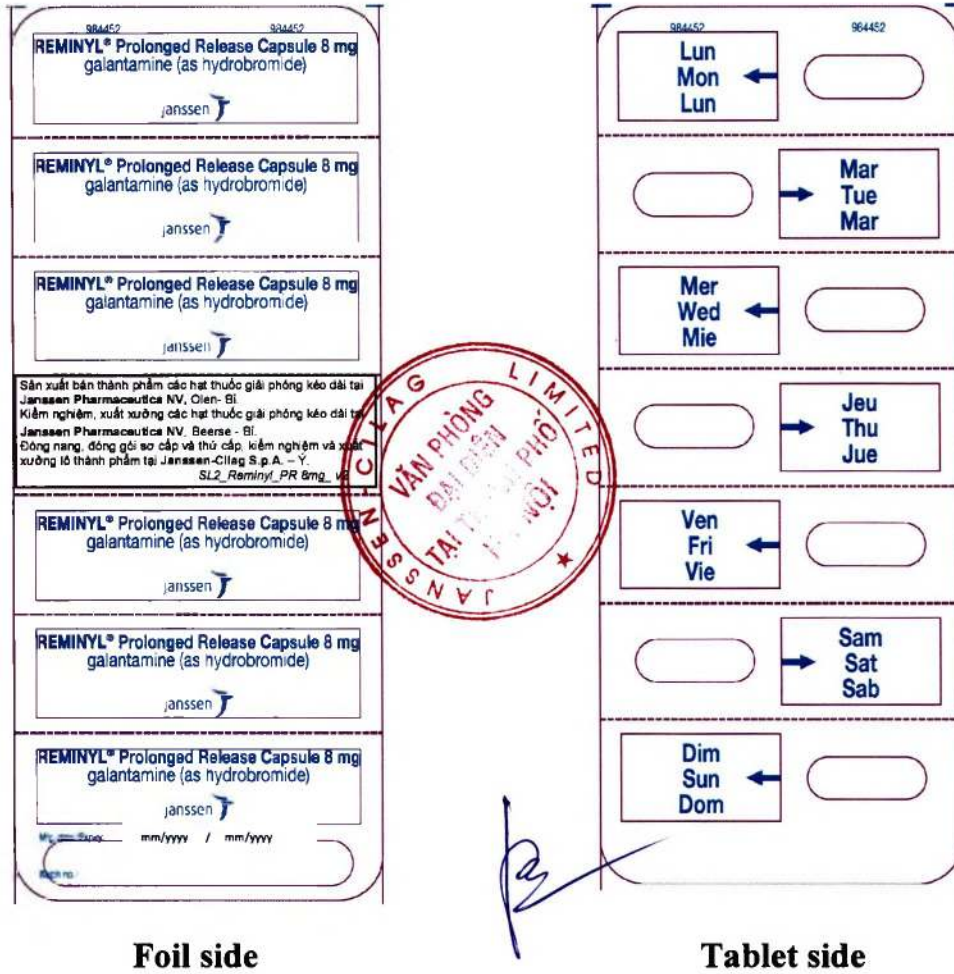
For oral administration - Use as directed by your physician  
Keep out of reach of children - Do not store above 30°C

SP\_Reminyl\_PR 8mg\_V2

139/93  
bsr

### LABELLING

#### ARTWORK OF PRIMARY PACKAGING OF REMINYL PR 8MG



## REMINYL®

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



### THÀNH PHẦN

REMINYL viên nang giải phóng kéo dài chứa galantamin hydrobromid tương đương với 8 mg galantamin.

#### Danh sách các tá dược

Diethyl phthalat, ethylcellulose, gelatin, hypromellose, macrogol (polyethylene glycol), tinh bột ngô, sucrose, titan dioxid (E171).

### DẠNG BẢO CHẾ

**Viên nang giải phóng kéo dài**

**Viên nang 8mg**

Màu trắng mờ, vỏ gelatin cứng cỡ số 4 có in chữ "G 8", chứa các hạt màu trắng đến trắng nhạt. Mỗi viên nang có chứa galantamin hydrobromid tương đương với 8 mg galantamin.

### 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**

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



**Liều khởi đầu**

Liều khởi đầu khuyến cáo của REMINYL viên nang giải phóng kéo dài là 8 mg/ngày trong 4 tuần.

#### *Sự chuyển đổi từ dạng giải phóng tức thì sang viên nang giải phóng kéo dài*

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

#### *Liều duy trì*

Liều duy trì khởi đầu là 16 mg một lần mỗi ngày và bệnh nhân nên được duy trì với liều 16 mg mỗi ngày trong ít nhất 4 tuần.

Tăng đến liều duy trì tối đa 24 mg một lần mỗi ngày cần phải được cân nhắc sau khi đã có những đánh giá đúng đắn về lợi ích lâm sàng và độ dung nạp.



### **Sự ngừng thuốc**

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

### **Dân số đặc biệt**

#### **Trẻ em**

Việc sử dụng REMINYL cho trẻ em không được khuyến cáo. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng REMINYL cho bệnh nhi.

#### **Suy thận**

Nồng độ galantamin trong huyết tương có thể tăng ở những bệnh nhân bị suy 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 đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $\geq 9$  mL /phút (xem *Đặc tính dược động học – Dân số đặc biệt*).

Việc sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 9 mL/phút không được khuyến cáo vì chưa có đầy đủ dữ liệu.

#### **Suy gan**

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

Ở những bệnh nhân bị suy gan mức độ trung bình (thang điểm Child-Pugh 7-9), dựa vào mô hình dược động học, nên khởi đầu với liều 8 mg cách một ngày trong ít nhất 1 tuần, tốt nhất vào buổi sáng. Sau đó, bệnh nhân nên tiếp tục với 8 mg một lần mỗi ngày với viên nang giải phóng kéo dài trong ít nhất 4 tuần. Ở những bệnh nhân này, tổng liều mỗi ngày không nên vượt quá 16 mg.

Việc sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân bị suy gan nặng (thang điểm Child-Pugh > 9), không được khuyến cáo

#### **Điều trị đồng thời**

Cần xem xét giảm liều ở những bệnh nhân được điều trị bằng những thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4 mạnh (xem phần *Tương tác với những thuốc khác và các dạng tương tác – Các thuốc ảnh hưởng tới sự chuyển hoá galantamin*).

#### **Cách dùng**

REMINYL được dùng đường uống.

Nên uống viên nang giải phóng kéo dài REMINYL ngày 1 lần vào buổi sáng, tốt nhất là trong bữa ăn.

### **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

### Các 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 da nghiêm trọng

Các phản ứng da nghiêm trọng (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 da nghiêm trọng và ngừng sử dụng REMINYL khi xuất hiện dấu hiệu phát ban da đầu tiên.

### Theo dõi cân nặng

Bệnh nhân bị bệnh Alzheimer bị sụt cân. Việc điều trị các bệnh nhân này bằng những thuốc ức chế men cholinesterase, kể cả galantamin, đều có liên quan đến tình trạng sụt cân. Do đó cần phải theo dõi thể trọng bệnh nhân trong quá trình điều trị.

### Những trường hợp cần thận trọng

Cũng như những thuốc tác dụng giống cholin khác, cần thận trọng khi sử dụng REMINYL trong những 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 (ví dụ: nhịp tim chậm). Điều này có thể đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân bị “hội chứng suy nút xoang” hoặc có các dạng rối loạn dẫn truyền trên thất hoặc ở những người đang đồng thời sử dụng thuốc làm giảm nhịp tim đáng kể như digoxin và các thuốc ức chế thụ thể beta. Trong các thử nghiệm lâm sàng, việc sử dụng REMINYL có liên quan tới ngất và hiếm khi có liên quan đến tình trạng nhịp tim rất chậm.

*Tiêu hóa:* Đối với những bệnh nhân có nguy cơ khởi phát bệnh lý loét đường tiêu hóa, ví dụ như những bệnh nhân có tiền sử bị loét hoặc có các yếu tố thuận lợi để gây loét bao gồm những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), thì cần phải theo dõi chặt chẽ để tìm các triệu chứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy REMINYL không làm tăng tần suất loét hoặc xuất huyết tiêu hóa (so với giả dược). Không nên sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường tiêu hóa hoặc những bệnh nhân đang hồi phục sau phẫu thuật đường tiêu hóa.

*Thần kinh:* Các cơn co giật đã được báo cáo trên bệnh nhân sử dụng REMINYL (xem *Tác dụng không mong muốn – Dữ liệu hậu mãi*). Cơn co giật cũng có thể là một biểu hiện của bệnh Alzheimer.

*Bệnh phổi:* Do những hoạt động giống như cholin nên các thuốc nhóm này cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử hen phế quản nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn.

*Tiết niệu-sinh dục:* Không nên sử dụng REMINYL cho những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường niệu hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

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

REMINYL không được chỉ định cho những bệnh nhân bị suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI), ví dụ như những người có biểu hiện suy giảm trí nhớ biệt lập nhiều hơn mong đợi so với tuổi và kiến thức của họ, nhưng không thỏa mãn các tiêu chí của bệnh Alzheimer.



Các đối tượng nghiên cứu thể MCI trong hai thử nghiệm có kiểm chứng, trong hai năm, không thỏa mãn các kết quả hiệu quả kép ban đầu. Mặc dù tỷ lệ tử vong ở hai nhóm điều trị thấp, các trường hợp tử vong khác đã được ghi nhận đầu tiên ở các đối tượng ngẫu nhiên dùng galantamin nhiều 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 rất nhiều nguyên nhân không dự đoán được ở nhóm dân số cao tuổi. Khi bao gồm cả dữ liệu thu được từ một số lượng lớn bệnh nhân đã ngừng điều trị trước khi kết thúc thời gian mù đôi, không thấy bằng chứng về việc tăng nguy cơ tử vong ở những đối tượng được điều trị với REMINYL trong thời gian này. Các đối tượng ở nhóm giả dược ngừng điều trị trước khi tử vong nhiều hơn 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 không nhất quán với kết quả được 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 có số lượng cao hơn ở nhóm REMINYL.

## **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC**

### ***Các tương tác dược lực học***

Do cơ chế tác dụng, không nên sử dụng đồng thời galantamin với các thuốc có tác dụng giống cholin khác. Galantamin đối kháng với tác dụng của các thuốc kháng cholinergic. Thông thường ở các thuốc tác dụng giống cholin, 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 tác dụng giống cholin, có thể tác động mạnh lên sự giãn cơ kiểu succinylcholin trong khi gây mê.

### ***Các tương tác dược động học***

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

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, nhận thấy 2 men chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa của galantamin là CYP2D6 và CYP3A4.

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

### ***Các thuốc khác ảnh hưởng lên chuyển hóa của galantamin***

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

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

Vì vậy, trong giai đoạn khởi đầu điều trị với các thuốc ức chế mạnh men CYP2D6 và CYP3A4, bệnh nhân có thể tăng tần suất các tác dụng phụ cholinergic, chủ yếu là buồn nôn và nôn. Trong những trường hợp như vậy, cần dựa vào khả năng dung nạp để cân nhắc giảm liều duy trì của galantamin. (Xem *Liều dùng và cách dùng- Dân số đặc biệt*).

Memantin, một 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 2 lần một ngày trong 12 ngày không thấy có tác động trên động học của galantamin 16 mg/ngày ở trạng thái hằng 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 động học của digoxin và warfarin. Galantamin không ảnh hưởng đến tác dụng kéo dài thời gian prothrombin gây ra bởi warfarin.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tiềm năng gây ức chế của galantamin đối với các dạng chủ yếu của men cytochrom P450 ở người là rất thấp.

## **PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ**

### **Phụ nữ có thai**

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

Chưa có nghiên cứu sử dụng REMINYL ở phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng REMINYL trong thời kỳ mang thai khi mà lợi ích do thuốc mang lại cho bà mẹ quan trọng hơn nguy cơ đối với bào thai.

### **Phụ nữ cho con bú**

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

## **ẢNH HƯỞNG TRÊN 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 dạng cholin khác, REMINYL có thể gây các phản ứng bất lợi (như choáng váng và ngủ gà), điều này gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc, đặc biệt trong những tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị (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 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 riêng lẻ. Hơn nữa, những thử nghiệm lâm sàng này được thực hiện trong những điều kiện khác nhau, tỷ lệ các 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 trong các thử nghiệm lâm sàng của các thuốc khác và có thể nó cũng không phản ánh tỷ lệ ghi nhận được trong thực hành lâm sàng.

### ***Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng***



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

Tính an toàn của REMINYL được đánh giá trên 6502 bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer từ nhẹ đến trung bình nặng, những người đã tham gia trong 8 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, kiểm chứng giả dược. Thông tin trình bày trong phần này được lấy từ các dữ liệu tổng hợp.

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

<b>Bảng 1. Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở tần suất <math>\geq 1\%</math> khi điều trị với REMINYL - trong 8 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng giả dược</b>		
<b>Hệ thống cơ quan</b> Phản ứng bất lợi	<b>REMINYL</b> <b>(n=3956)</b> %	<b>Giả dược</b> <b>(n=2546)</b> %
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>		
Giảm thèm ăn	7,4	2,1
<b>Rối loạn tâm thần</b>		
Trầm cảm	3,6	2,3
<b>Rối loạn hệ thần kinh trung ương</b>		
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
<b>Rối loạn tim mạch</b>		
Nhịp tim chậm	1,0	0,3



**Bảng 1.** Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở tần suất  $\geq 1\%$  khi điều trị với REMINYL trong 8 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng giả dược

Hệ thống cơ quan Phản ứng bất lợi	REMINYL (n=3956) %	Giả dược (n=2546) %
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>		
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
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>		
Cơ thất cơ	1,2	0,5
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc</b>		
Mệt mỏi	3,5	1,8
Suy nhược	2,0	1,5
Không khỏe	1,1	0,5
<b>Các chỉ số khác</b>		
Giảm cân	4,7	1,5
<b>Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng</b>		
Té ngã	3,9	3,0
Vết thương hở	1,1	0,5

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

Buồn nôn và nôn là hai biến cố bất lợi thường gặp nhất xảy ra chủ yếu trong thời gian điều chỉnh liều, kéo dài khoảng không quá hơn 1 tuần trong hầu hết các trường hợp và đa số bệnh nhân chỉ có một cơn. Kê toa các thuốc chống nôn và đảm bảo uống đủ nước có thể hữu ích cho những trường hợp này.

**Dữ liệu mù đôi và nhãn mở – Các 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 trung bình đến nặng trong 5 thử nghiệm lâm sàng nhãn mở.

Các phản ứng bất lợi bổ sung không được báo cáo trong Bảng 1 ở tần suất <1% khi điều trị với REMINYL (n=5410) trong 8 bộ dữ liệu lâm sàng mù đôi và 5 bộ nhãn mở được trình bày ở Bảng 2.

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

### **Dữ liệu hậu mãi (dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường)**

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 được xác định trong thời gian hậu mãi được liệt kê trong bảng 3. Trong mỗi bảng này, tần suất được tính theo qui ước như sau:

Rất thường gặp	≥ 1/10
Thường gặp	≥ 1/100 và <1/10
Không thường gặp	≥ 1/1000 và <1/100
Hiếm gặp	≥ 1/10000 và <1/1000
Rất hiếm	< 1/10000, bao gồm những báo cáo riêng lẻ

Trong Bảng 3, các phản ứng bất lợi được trình bày theo phân loại tần suất dựa trên tần suất trong các nghiên cứu lâm sàng, khi được biết đến.



<b>Bảng 3.</b> Các tác phản ứng bất lợi được xác định trong giai đoạn hậu mãi của REMINYL theo tần suất ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng
<b>Hệ thống cơ quan</b> Phản ứng bất lợi
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b> <i>Không thường gặp</i> – Quá mẫn cảm
<b>Rối loạn tâm thần</b> <i>Thường gặp</i> – Ảo giác <i>Không thường gặp</i> - Ảo thị, Ảo thanh
<b>Rối loạn hệ thống thần kinh</b> <i>Không thường gặp</i> – Co giật
<b>Rối loạn tai và mê đạo</b> <i>Không thường gặp</i> – Ò tai
<b>Rối loạn mạch</b> <i>Thường gặp</i> – Tăng huyết áp
<b>Rối loạn hệ gan - mật</b> <i>Hiếm gặp</i> – Viêm gan
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b> <i>Không được biết</i> – Hội chứng Steven – Johnson, Bệnh ngoại ban mụn mủ cấp tính, Hồng ban đa dạng
<b>Các chỉ số khác</b> <i>Không thường gặp</i> - Tăng men gan

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

## QUÁ LIỀU

### Triệu chứng và dấu hiệu

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

Có các báo cáo hậu mãi về xoắn đỉnh (Torsade de Pointes), kéo dài khoảng QT, nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và mất ý thức ngắn có liên quan đến việc quá liều galantamin do vô ý. Trong một trường hợp đã biết được liều, 8 viên nén hàm lượng 4 mg (tổng 32 mg) đã được uống 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 (buồn nôn) phải nằm viện một thời gian ngắn để theo dõi và hồi phục hoàn toàn. Một bệnh nhân, người đã được kê đơn 24 mg/ngày và có

tiền sử bị ảo giác trong 2 năm trước, đã uống nhầm 24 mg hai lần/ngày trong 34 ngày và phát triển ảo giác cần phải nhập viện. Một bệnh nhân khác 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 tác dụng giống cholin. Liều khởi đầu nên là 0,5 -1 mg tiêm tĩnh mạch, các liều kế tiếp dựa vào đáp ứng lâm sàng.

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

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

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

### **Cơ chế tác dụng**

Galantamin, một alkaloid bậc 3, là một thuốc ức chế cạnh tranh, chọn lọc và có thể đảo ngược đối với acetylcholinesterase. Ngoài ra, galantamin làm gia tăng tác động nội tại của acetylcholin lên thụ thể nicotin, có lẽ 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 tới việc cải thiện chức năng nhận thức có thể đạt được ở những bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer.

### **Các nghiên cứu lâm sàng**

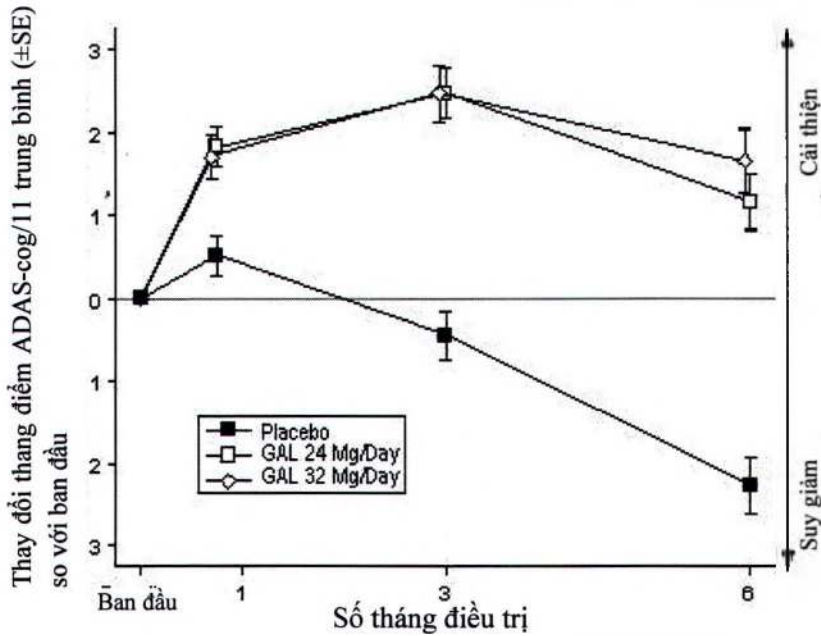
Các liều dùng của REMINYL có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng là 16, 24 và 32 mg/ngày. Trong các liều này, liều 16 và 24 mg/ngày được xác định là có mối tương quan giữa hiệu quả/nguy cơ tốt nhất và được coi như là các liều dùng khuyến cáo. Hiệu quả của galantamin đã được nghiên cứu bằng cách sử dụng 4 cách đánh giá kết quả đặc trưng là: ADAS-Cog (đánh giá nhận thức dựa trên hoạt động), CIBIC-Plus (lượng giá toàn bộ bởi các bác sĩ độc lập dựa trên phỏng vấn lâm sàng với người bệnh và người chăm sóc), một số đánh giá về các hoạt động của cuộc sống hàng ngày và bản đánh giá tâm thần kinh (NPI, thang đo lường các rối loạn hành vi).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, hoạt động của các bệnh nhân điều trị bằng galantamin đánh giá bằng ADAS-cog (xem hình) và CIBIC-plus tốt hơn một cách thống nhất và có ý nghĩa thống kê so với các bệnh nhân dùng giả dược. Các bệnh nhân được điều trị trong 6 tháng bằng galantamin có điểm ADAS-Cog cải thiện một cách đáng kể so với điểm ban đầu của họ. So với các bệnh nhân không được điều trị, có một lợi ích đáng kể và duy trì liên tục trên chức năng nhận thức. Điều trị bằng galantamin cũng đã duy trì các hoạt động của cuộc sống hàng ngày như mặc quần áo, vệ sinh, chuẩn bị bữa ăn. Những điều này được lượng giá bằng *Đánh giá sự tàn phế trong sa sút trí tuệ (DAD)* và *Hợp tác nghiên cứu bệnh Alzheimer (ADCS)-Bản đánh giá ADL*, lượng giá liên quan tới người chăm sóc. Các liều 16 và 24 mg galantamin mỗi ngày duy trì điểm NPI trong suốt giai đoạn nghiên cứu

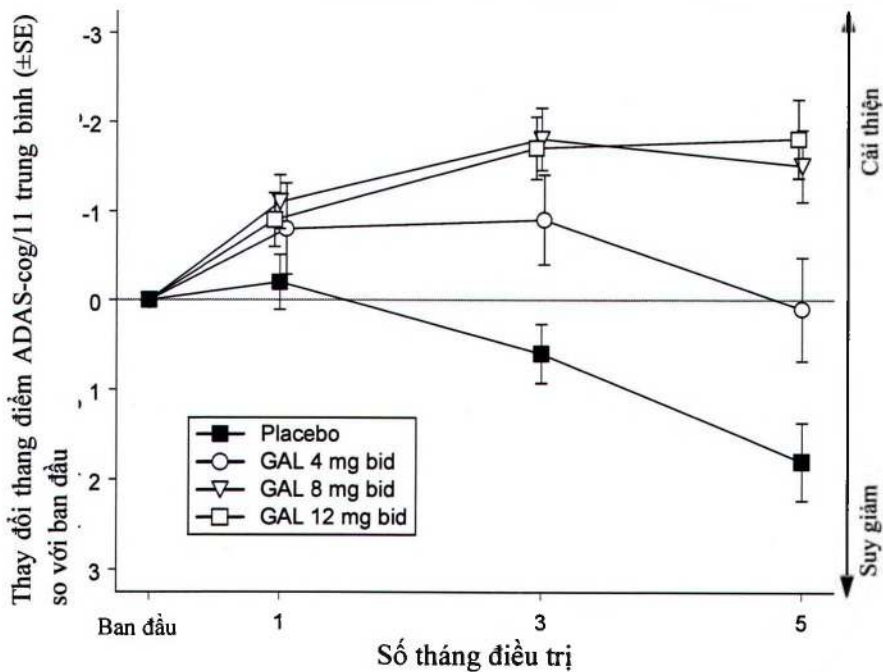


trong khi điểm của bệnh nhân dùng giả dược giảm một cách rõ rệt, như là hậu quả của sự xuất hiện rối loạn hành vi.

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



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



Điều trị dài ngày (Kết hợp của thử nghiệm mù đôi trong 6 tháng và tiếp theo bởi 6 tháng điều trị mở) cho thấy rằng nhận thức của bệnh nhân và hoạt động chức năng thì được duy trì trong suốt năm.

Hiệu quả của viên nang REMINYL giải phóng kéo dài được nghiên cứu trong một thử nghiệm có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi trên bệnh nhân Alzheimer. Bệnh nhân uống galantamin 8 mg/ngày trong 4 tuần, sau đó uống tiếp galantamin 16 mg/ngày trong 4 tuần. Tại tuần thứ 8, liều có thể tăng đến 24 mg/ngày dựa vào độ an toàn và khả năng dung nạp, và có thể giảm đến 16 mg/ngày vào tuần thứ 12. Liều lựa chọn tại tuần thứ 12 sẽ cố định cho thời gian còn lại của 6 tháng điều trị. Trong phân tích hiệu quả ban đầu của đề cương thiết kế cho 2 tiêu chí (ADAS-cog/11 và CIBIC-plus) tại cùng tháng 6, REMINYL giải phóng kéo dài cho thấy cải thiện có ý nghĩa hơn giả dược chỉ trên ADAS-cog/11. Thêm vào đó, REMINYL giải phóng kéo dài cải thiện có ý nghĩa thống kê các hoạt động sống hàng ngày (ADCS-ADL) tốt hơn giả dược, một tiêu chuẩn 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 kiểm 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**

Nghiên cứu đa trung tâm, nhóm 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 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 MMSE (thang điểm đánh giá tình trạng tâm thần) ban đầu là 19.

Trong tiêu chí chính 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 phụ chủ yếu 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 suy giảm 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 (tử 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 95% khoảng tin cậy của 0,58 (0,37-0,89) ( $p = 0,011$ )].



### **Rối loạn nhận thức nhẹ (MCI)**

Hai thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát 2 năm trên đối tượng bệnh nhân rối loạn nhận thức nhẹ (MCI) đã không đáp ứng được hai tiêu chí chính về tính hiệu quả. Mặc dù tỷ lệ tử vong là thấp (0,7%), nhiều trường hợp tử vong được ghi nhận 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 giả dược so với 34 trường hợp tử vong trong nhóm galantamin (nguy cơ tương đối [95% CI] = 1,70 [1,00; 2,90]; p = 0,051. Các đối tượng tử vong trong khoảng thời gian 30 ngày ngừng thuốc của nghiên cứu mù đôi theo đề cương, 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). 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 bị phơi nhiễm 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 nguyên nhân của sự khác biệt trong tỷ lệ tử vong ghi nhận ban đầu. Khi thu thập dữ liệu từ tỷ lệ 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, không chỉ bởi do trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi, mà một nửa trong số này là do nguyên nhân mạch máu trên cả hai nhóm.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **Hấp thu**

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

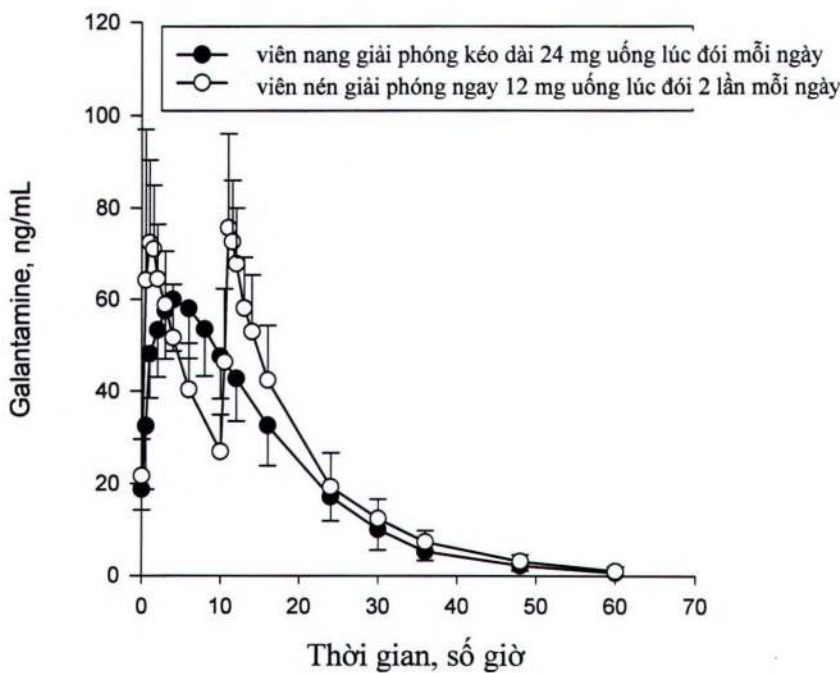
Sau khi uống liều lặp lại viên nén 12 mg galantamin 2 lần/ngày, trung bình của nồng độ đáy – đỉnh dao động giữa 30 và 90 ng/mL. Dược động học của galantamin tuyến tính trong khoảng liều từ 4-16 mg 2 lần/ngày.

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

Trong một nghiên cứu sinh khả dụng ở trạng thái hằng định, viên nang REMINYL giải phóng kéo dài, 24 mg x 1 lần mỗi ngày, cho thấy tương đương sinh học với viên nén giải phóng tức thì 12 mg x 2 lần mỗi ngày về giá trị  $AUC_{24h}$  và  $C_{min}$ . Giá trị  $C_{max}$  của liều 24 mg ngày một lần viên nang

REMINYL giải phóng kéo dài đạt được sau 4,4 giờ, thấp hơn khoảng 24% so với viên nén giải phóng tức thì liều 12 mg x 2 lần mỗi ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng trạng thái hằng định của viên nang REMINYL giải phóng kéo dài 24mg. Trong một nghiên cứu tính tỷ lệ liều của viên nang REMINYL giải phóng kéo dài ở người cao tuổi khỏe mạnh và người lớn trẻ hơn, các nồng độ huyết tương ở trạng thái hằng định đạt được trong vòng 6 ngày ở tất cả các liều (8mg, 16 mg và 24 mg) ở cả 2 nhóm tuổi. Dược động học ở trạng thái hằng định có tỷ lệ với liều trong nghiên cứu liều từ 8 mg đến 24 mg ở cả 2 nhóm.

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



### Phân bố

Galantamin có thể tích phân bố trung bình ( $V_{d_{ss}}$  trung bình 175 L).

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

### Chuyển hoá

Các con đường chuyển hóa chính là: N-oxy hóa, N-demethyl hóa, O-demethyl hóa, glucoronid hóa và epime hóa. O-demethyl thì quan trọng hơn nhiều ở những người chuyển hóa mạnh của CYP2D6. Mức độ bài tiết của tổng hoạt tính phóng xạ trong nước tiểu và phân không khác biệt giữa những người chuyển hóa mạnh và những người chuyển hóa kém. Các nghiên cứu *in vitro* đã xác định rằng



cytochrom P450 2D6 và 3A4 là những iso enzym cytochrom P450 chính tham gia vào sự chuyển hóa galantamin.

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

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

### **Thải trừ**

Galantamin là thuốc có độ thanh thải thấp (độ thanh thải huyết tương vào khoảng 300 mL/phút). Thải trừ của galantamin theo hàm số mũ bậc 2, với thời gian bán thải tận cùng khoảng 7-8 giờ.

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

### **Dân số đặc biệt**

#### **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) và tăng 67% ở những người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin = 9-51 mL/phút) so với những người khoẻ mạnh cùng độ tuổi và cân nặng (độ thanh thải creatinin  $\geq$  121 mL/phút). Phân tích và mô phỏng dược động học trên dân số thống kê cho thấy rằng không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân Alzheimer có suy thận miễn là độ thanh thải creatinin tối thiểu là 9 mL/phút (xem phần *Liều dùng và cách dùng – Dân số đặc biệt*) bởi vì thanh thải của galantamin thấp hơn ở những bệnh nhân Alzheimer.

#### **Suy gan**

Dược động học của galantamin ở những người suy chức năng gan nhẹ (thang điểm Child-Pugh 5-6) thì tương tự như ở người khoẻ mạnh. Ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan trung bình (thang điểm Child-Pugh 7-9), AUC và thời gian bán thải của galantamin tăng khoảng 30% (xem phần *Liều dùng và cách dùng – Dân số đặc biệt*).

#### **Đặc điểm trên bệnh nhân Alzheimer**

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

Không có.

## HẠN DÙNG

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

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

## ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30<sup>0</sup>C.

**Đề xa tầm nhìn và tầm tay trẻ em.**

## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

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

## NHÀ MÁY SẢN XUẤT

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

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

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

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

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

**Janssen-Cilag S.p.A.**, Via C. Janssen (loc. Borgo S. Michele)- 04100 Latina - Ý

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

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

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

ĐT: +84 8 38214828

E-mail: [jacvndrugsafety@its.jnj.com](mailto:jacvndrugsafety@its.jnj.com)

Phiên bản: CCDS 29Apr2014, version 011

PI\_Reminyl\_PR 8mg\_CCDS 29Apr2014\_v1

Ngày sửa đổi: 02/06/2015



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*