

## เอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับแพทย์

### ชื่อผลิตภัณฑ์

เรมินิล® (galantamine hydrobromide)

### รูปแบบยาและความแรง

แคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน

*แคปซูลขนาด 8 มิลลิกรัม*

- แคปซูลสีขาวทึบชนิดเจลาตินแข็ง เบอร์ 4 มีตัวอักษรคำว่า "G8" ภายในบรรจุเม็ดยาเม็ดเล็ก ๆ สีขาวถึงสีขาวนวล แต่ละแคปซูลประกอบด้วย galantamine hydrobromide เทียบเท่ากับ galantamine base ขนาด 8 มิลลิกรัม

*แคปซูลขนาด 16 มิลลิกรัม*

- แคปซูลสีชมพูทึบชนิดเจลาตินแข็ง เบอร์ 2 มีตัวอักษรคำว่า "G16" ภายในบรรจุเม็ดยาเม็ดเล็ก ๆ สีขาวถึงสีขาวนวล แต่ละแคปซูลประกอบด้วย galantamine hydrobromide เทียบเท่ากับ galantamine base ขนาด 16 มิลลิกรัม

สำหรับสารปรุงแต่งยา โปรดดูหัวข้อ *รายการสารปรุงแต่งยา*

### ข้อมูลทางคลินิก

#### ข้อบ่งใช้

เรมินิลมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมของโรคอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลาง รวมถึงใช้สำหรับรักษาภาวะสมองเสื่อมของโรคอัลไซเมอร์แบบที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย

#### ขนาดยาและการบริหารยา

##### ขนาดยา - ผู้ใหญ่

ควรแน่ใจว่าดื่มน้ำได้เพียงพอระหว่างการใช้อย่างนี้

##### ขนาดยาที่ใช้ตอนเริ่มต้นการรักษา

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้สำหรับเรมินิลชนิดแคปซูลออกฤทธิ์นาน คือ 8 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์

##### ขนาดยาในช่วงการรักษาต่อเนื่อง

ขนาดยาเริ่มต้นในช่วงการรักษาต่อเนื่อง คือ 16 มิลลิกรัมต่อวัน (ชนิดแคปซูล ขนาดรวมเป็น 16 มิลลิกรัม วันละครั้ง) และผู้ป่วยควรใช้ยาขนาดดังกล่าวต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์

การเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในช่วงการรักษาต่อเนื่องคือ 24 มิลลิกรัมต่อวัน (ชนิดแคปซูล ขนาดรวมเป็น 24 มิลลิกรัม วันละครั้ง) ควรทำหลังจากพิจารณาประเมินผลอย่างเหมาะสมทั้งการประเมินประโยชน์ทางด้านคลินิกและความทนต่อยาแล้ว

### การหยุดใช้ยา

ไม่มี rebound effect หลังจากการหยุดการรักษาอย่างกะทันหัน (เช่น ช่วงการเตรียมตัวก่อนผ่าตัด)

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

#### ผู้ป่วยเด็ก

ไม่แนะนำให้ใช้เรมินิลในเด็ก ยังไม่มีข้อมูลการใช้เรมินิลในผู้ป่วยเด็ก

#### ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

ความเข้มข้นของ galantamine ในพลาสมาอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลาง (ค่า creatinine clearance 52-104 มิลลิลิตรต่อนาที) ถึงระดับรุนแรง (ค่า creatinine clearance 9-51 มิลลิลิตรต่อนาที)

ในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 9 มิลลิลิตรต่อนาที ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ประชากรกลุ่มพิเศษ*)

ไม่แนะนำให้ใช้เรมินิลในผู้ป่วยที่มี ค่า creatinine clearance น้อยกว่า 9 มิลลิลิตรต่อนาที เพราะยังไม่มีข้อมูลการใช้เรมินิลในผู้ป่วยเหล่านี้

#### ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ความเข้มข้นของ galantamine ในพลาสมาอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง

ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (ค่า Child-Pugh score 7-9) จากการจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ควรให้ผู้ป่วยเริ่มต้นรับประทาน เรมินิลรูปแบบออกฤทธิ์ทันที ด้วยขนาด 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง และแนะนำว่าควรรับประทานในช่วงเช้า เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ สำหรับเรมินิลชนิดแคปซูลออกฤทธิ์นาน จากการจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ควรให้ผู้ป่วยเริ่มต้นรับประทาน ด้วยขนาด 8 มิลลิกรัม วันเว้นวัน และแนะนำว่าควรรับประทานในช่วงเช้า เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยควรได้รับยาในขนาด 4 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ สำหรับการให้เรมินิลรูปแบบออกฤทธิ์ทันที หรือใช้ยารูปแบบแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน ในขนาด 8 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในช่วงเช้า เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ขนาดของยาที่ได้รับโดยรวมไม่ควรเกินวันละ 16 มิลลิกรัม

ไม่แนะนำให้ใช้เรมินิลในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (ค่า Child-Pugh score มากกว่า 9)

#### การใช้เรมินิลร่วมกับยาชนิดอื่น

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลยับยั้งอย่างแรงต่อการทำงานของ CYP2D6 หรือ CYP3A4 ควรพิจารณาปรับลดขนาดของเรมินิลลง (ดูหัวข้อ *ปฏิกริยาระหว่างยา - ผลของยาอื่นต่อเมแทบอลิซึมของ galantamine*)

### การบริหารยา

บริหารเรมินิลโดยการรับประทาน

เรมินิลชนิดแคปซูลออกฤทธิ์นาน ควรรับประทานวันละ 1 ครั้ง ในช่วงเช้า พร้อมอาหาร

## ข้อห้ามใช้

ไม่ควรใช้เรมินิลในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีภาวะภูมิไวเกินต่อ galantamine hydrobromide หรือสารปรุงแต่งอื่น ๆ ในสูตรตำรับ

## คำเตือนและข้อควรระวัง

### ชนิดของภาวะสมองเสื่อมที่ไม่ได้มาจากภาวะสมองเสื่อมของโรคอัลไซเมอร์

เรมินิลมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมของโรคอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลาง ซึ่งรวมถึงใช้สำหรับรักษาภาวะสมองเสื่อมของโรคอัลไซเมอร์แบบที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย ยังไม่มีการแสดงถึงประโยชน์จากการรักษาของเรมินิลในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมจากสาเหตุอื่นหรือภาวะความจำบกพร่องรูปแบบอื่น

### ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดร้ายแรง

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดร้ายแรง (Stevens-Johnson syndrome และ acute generalized exanthematous pustulosis) ในผู้ป่วยที่ใช้เรมินิล (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*) ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับอาการแสดงของปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดร้ายแรง และควรหยุดใช้ยาหากเกิดผื่นผิวหนังเหล่านี้ปรากฏขึ้นครั้งแรก

### การติดตามน้ำหนักตัว

ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีน้ำหนักตัวลดลงอยู่แล้ว การรักษาด้วยยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitor รวมถึง galantamine มีความสัมพันธ์กับการลดลงของน้ำหนักตัวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ดังนั้น ระหว่างการรักษาควรติดตามน้ำหนักตัวผู้ป่วย

### ภาวะที่ต้องระมัดระวัง

เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม cholinomimetics ชนิดอื่น ๆ เรมินิลมีข้อควรระวังในการใช้ยา ดังนี้:

**ภาวะทางด้านหัวใจและหลอดเลือด:** ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม cholinomimetics ที่อาจเกิด vagotonic effects ซึ่งส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ เช่น หัวใจเต้นช้าลง และ atrioventricular node block ทุกชนิด (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*) ภาวะที่มีโอกาสเกิดนี้อาจมีความสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อผู้ป่วยที่มี "sick sinus syndrome" หรือผู้ป่วยที่มีภาวะ supraventricular cardiac conduction disturbances รูปแบบอื่น ๆ หรือผู้ป่วยที่ใช้ยาซึ่งมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจควบคู่กับเรมินิลด้วย เช่น digoxin และยาในกลุ่ม beta-blockers ในการศึกษาทางคลินิก การใช้เรมินิลมีโอกาสทำให้หมดสติ (syncope) และมีโอกาสน้อยที่จะทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าระดับรุนแรง (severe bradycardia)

**ภาวะทางด้านระบบทางเดินอาหาร** ผู้ป่วยซึ่งมีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร เช่น ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็นโรคนี้มาก่อนหรือมีแนวโน้มที่จะเกิดสภาวะเหล่านี้ รวมทั้งผู้ที่กำลังได้รับยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ควรได้รับการติดตามอาการ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาทางคลินิกของการใช้เรมินิลแสดงให้เห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกแล้ว เรมินิลไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์การเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือทำให้มีเลือดออกในทางเดินอาหาร ไม่แนะนำให้ใช้เรมินิลกับผู้ป่วยที่มีปัญหาการอุดตันของระบบทางเดินอาหารหรือกำลังพักฟื้นจากการผ่าตัดระบบทางเดินอาหาร

**ภาวะทางด้านระบบประสาท** มีรายงานการเกิดการชักจากการใช้เรมินิล (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์ - ข้อมูลหลังยาวางจำหน่ายในท้องตลาด*) อาการชักอาจจะเป็นอาการหนึ่งพบในโรคอัลไซเมอร์ได้ การเพิ่มขึ้นในการทำงานของระบบประสาท cholinergic อาจทำให้อาการที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบ extrapyramidal แฉลง (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์ - ข้อมูลหลังยาวางจำหน่ายในท้องตลาด*)

**ภาวะทางด้านปอด** ด้วยฤทธิ์ของยากลุ่ม cholinomimetics จึงควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหอบหืดระดับรุนแรงหรือโรคปอดอุดกั้น

**ภาวะทางด้านระบบทางเดินปัสสาวะ** ไม่ควรใช้เรมินิลในผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะหรือกำลังพักฟื้นจากการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ

### **ความผิดปกติในผู้ป่วยที่มีความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI)**

เรมินิลไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ที่มีความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) ยกตัวอย่างเช่น ผู้ที่แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการจดจำมากกว่าที่คาดไว้ในกลุ่มอายุและระดับการศึกษาเดียวกัน แต่ไม่ถึงเกณฑ์การเป็นอัลไซเมอร์

มี 2 การศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมเป็นเวลา 2 ปีในผู้ป่วยที่มีความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) พบว่าไม่เข้าเกณฑ์ประสิทธิภาพพื้นฐานจากการใช้ยา (dual primary efficacy outcome) แม้ว่าจะมีอัตราการเสียชีวิตต่ำในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับการส่งให้ใช้ galantamine มีการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกในระยะเริ่มต้นของการวิจัย แต่อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์แบบร้ายแรงในทั้ง 2 กลุ่มนั้นเทียบเท่ากัน ซึ่งการเสียชีวิตนั้นเกี่ยวข้องกับหลายสาเหตุที่ไม่สามารถคาดการณ์ไว้ล่วงหน้าได้สำหรับกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ เมื่อทำการรวมข้อมูลของผู้ป่วยจำนวนมากที่หยุดยาไปก่อนที่การวิจัยช่วงปิดข้อมูลทั้งสองด้าน (double-blind period) จะเสร็จสิ้นสมบูรณ์เข้าไว้ด้วย ผลปรากฏว่าไม่พบหลักฐานในการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในกลุ่มที่รักษาด้วยเรมินิล กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าการหยุดยาก่อนการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ galantamine ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการเสียชีวิตในระยะเริ่มต้นวิจัยได้

ผลของการศึกษาทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) นี้แตกต่างจากผลการศึกษาของภาวะสมองเสื่อมแบบอัลไซเมอร์ โดยจากผลรวมของการศึกษาในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมแบบอัลไซเมอร์ (จำนวน 4614 ราย) พบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเรมินิลอย่างเห็นได้ชัด

## **ปฏิกริยาระหว่างยา**

### **ปฏิกริยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์**

มีกลไกเมแทบอลิซึมหลายกลไกและกระบวนการขับออกทางไตซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องต่อการกำจัดของยา galantamine จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่าเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 เป็นเอนไซม์หลักที่เกี่ยวกับการเมแทบอลิซึมของ galantamine

การยับยั้งการหลังกรดในกระเพาะอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของ galantamine

### **ผลของยาร่วมต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของ galantamine**

เมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้ง CYP2D6 หรือ CYP3A4 อย่างแรง อาจทำให้เพิ่ม AUC ของ galantamine จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้ยาหลายครั้งพบว่า AUC ของ galantamine เพิ่มขึ้น 30% และ 40 % เมื่อให้ร่วมกับ ketoconazole และ paroxetine ตามลำดับ ส่วนการใช้ร่วมกับ erythromycin

ซึ่งเป็นยาที่มีผลยับยั้ง CYP3A4 พบว่า AUC ของ galantamine เพิ่มขึ้นเพียงประมาณ 10% จากการศึกษาวิเคราะห์ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร (population PK analysis) ในผู้ป่วยสมองเสื่อมแบบอัลไซเมอร์พบว่าค่า clearance ของ galantamine ลดลงประมาณ 25-33% เมื่อให้ร่วมกับ amitriptyline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine และ quinidine ซึ่งเป็นยาที่มีผลยับยั้ง CYP2D6

ดังนั้น ในระหว่างการเริ่มต้นการรักษาด้วยยาที่มีผลยับยั้ง CYP2D6 หรือ CYP3A4 อย่างแรง ผู้ป่วยอาจพบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของการเกิดอาการข้างเคียงด้าน cholinergic เช่น คลื่นไส้ และ อาเจียน เนื่องด้วยเหตุผลดังกล่าวรวมกับความสามารถทนต่อยาสามารถพิจารณาปรับลดขนาดของ galantamine ในช่วงการรักษาต่อเนื่องได้ (ดูหัวข้อ *ขนาดยาและการบริหารยา - ประชากรกลุ่มพิเศษ*)

การให้ยา memantine ซึ่งเป็นยาที่มีผล N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 2 วัน ตามด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 วัน ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ระดับคงที่ ของ galantamine ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อวัน

### **ผลของ galantamine ต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาอื่น**

ขนาด galantamine ที่ใช้รักษาคือ 12 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ไม่มีผลต่อจลนศาสตร์ของ digoxin และ warfarin พบว่า galantamine ไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของค่า prothrombin time ที่ถูกเหนี่ยวนำโดย warfarin

การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่า galantamine มีผลยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 ตัวหลักในมนุษย์อย่างมาก

### **ปฏิกิริยาระหว่างยาทางเภสัชพลศาสตร์**

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ galantamine ดังนั้น จึงไม่ควรใช้ร่วมกับยากลุ่ม cholinomimetics ตัวอื่นๆ และ galantamine มีฤทธิ์ต้านกับยากลุ่ม anticholinergic ปฏิกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์อาจเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ยาร่วมกับยาที่ลดอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ เช่น digoxin และ beta-blockers

galantamine ถือว่าเป็นยากลุ่ม cholinomimetics ซึ่งอาจมีผลเพิ่มการทำงานของ การคลายกล้ามเนื้อชนิดที่ใช้สาร succinylcholine ระหว่างการให้ยาสลบ

## **การตั้งครรภ์และการให้นมบุตร**

### **การตั้งครรภ์**

ได้มีการทดลองผลของการสืบพันธุ์ในหนูแรทตั้งท้องที่ขนาดยา 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (หรือประมาณ 25 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษาในมนุษย์) และกระต่ายตั้งท้องที่ขนาดยา 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (หรือประมาณ 63 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษาในมนุษย์) ไม่พบการทำให้เกิดทารกวิรูป (teratogenic) พบความผิดปกติของโครงกระดูกเล็กน้อยในหนูแรทที่ขนาดยา 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่อัตราการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญ

ไม่มีการศึกษาการใช้เรมินิลในสตรีมีครรภ์ ในหญิงมีครรภ์จะพิจารณาใช้เรมินิลในกรณีที่เห็นว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์เท่านั้น

### **การให้นมบุตร**

ยังไม่ทราบว่ามีเรมินิลถูกขับออกมากับน้ำนมมนุษย์หรือไม่ และยังไม่มีการศึกษาในสตรีที่ให้นมบุตร ดังนั้น สตรีที่กำลังใช้เรมินิลไม่ควรให้นมบุตร

## ผลต่อความสามารถในการขับชี่และการใช้เครื่องจักรกล

โรคอัลไซเมอร์อาจทำให้ความสามารถในการขับชี่หรือความสามารถในการใช้เครื่องจักรลดลง นอกจากนี้ เรมินิลอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (เช่น เวียนศีรษะและง่วงนอน) ได้เช่นเดียวกับยาอื่นในกลุ่ม cholinomimetics ซึ่งสามารถส่งผลกระทบต่อความสามารถในการขับชี่หรือความสามารถในการใช้เครื่องจักร โดยเฉพาะช่วงสัปดาห์แรกของการเริ่มต้นการรักษา (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*)

## อาการไม่พึงประสงค์

หัวข้อต่อไปนี้จะแสดงถึงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ถูกนำมาพิจารณาถึงเหตุผลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ galantamine hydrobromide ซึ่งรวบรวมอย่างเป็นระบบจากข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอยู่ ความสัมพันธ์เชิงเหตุผลของผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ galantamine hydrobromide ไม่สามารถตัดสินได้จากอาการที่เกิดขึ้นเป็นรายบุคคล นอกจากนี้ เนื่องจากการทดลองทางคลินิกมีการศึกษาภายใต้เงื่อนไขที่หลากหลาย อัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สังเกตได้จากการทดลองทางคลินิกของยาไม่สามารถเปรียบเทียบได้โดยตรงกับอัตราการศึกษาทางคลินิกของยาดูอื่น และอาจไม่สะท้อนให้เห็นถึงอัตราการเกิดที่สังเกตได้จากเวชปฏิบัติทางคลินิก

### ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

**การศึกษาทางคลินิกแบบปกปิดสองทาง –ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความถี่ของการรายงานมากกว่าหรือเท่ากับ 1%**

ข้อมูลเรื่องความปลอดภัยในการใช้เรมินิลถูกประเมินจาก การศึกษาทางคลินิกจำนวน 8 การศึกษา ที่ทำการศึกษาแบบปกปิดสองทาง โดยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองเสื่อมแบบอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงปานกลางรวมทั้งหมด 6502 ราย ข้อมูลที่นำเสนอในส่วนนี้ได้มาจากการรวบรวมข้อมูลที่มี

รายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเรมินิลในการศึกษาทางคลินิكدังกล่าว แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเรมินิลจากการศึกษาทางคลินิกจำนวน 8 การศึกษา ที่ทำการศึกษาแบบปกปิดสองทาง โดยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก		
ระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	เรมินิล (จำนวนผู้ป่วย 3956 ราย) %	ยาหลอก (จำนวนผู้ป่วย 2546 ราย) %
ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบเมแทบอลิซึมและ โภชนาการ		
ความอยากอาหารลดลง (Decreased appetite)	7.4	2.1
ความผิดปกติทางจิต		
ภาวะซึมเศร้า (Depression)	3.6	2.3



<b>ตารางที่ 1 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยกว่าหรือเท่ากับ 1% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเรมินิลจากการศึกษาทางคลินิกจำนวน 8 การศึกษา ที่ทำการศึกษาแบบปกปิดสองทาง โดยความคมเปรียบเทียบกับยาหลอก</b>		
<b>ระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์</b>	<b>เรมินิล (จำนวนผู้ป่วย 3956 ราย) %</b>	<b>ยาหลอก (จำนวนผู้ป่วย 2546 ราย) %</b>
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาท</b>		
เวียนศีรษะ (Dizziness)	6.8	2.9
ปวดศีรษะ (Headache)	7.1	5.5
สั่น (Tremor)	1.6	0.7
หมดสติ (Syncope)	1.4	0.6
เฉื่อยชา, เชื่องซึม (Lethargy)	1.3	0.4
ง่วงนอน (Somnolence)	1.5	0.8
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจ</b>		
หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (Bradycardia)	1.0	0.3
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร</b>		
คลื่นไส้ (Nausea)	20.7	5.5
อาเจียน (Vomiting)	10.5	2.3
ท้องเสีย (Diarrhea)	7.4	4.9
ปวดท้อง (Abdominal pain)	2.0	0.6
ปวดท้องส่วนบน (Abdominal pain upper)	1.9	1.4
อาหารไม่ย่อย (Dyspepsia)	1.5	1.0
รู้สึกไม่สบายช่องท้อง (Abdominal discomfort)	2.1	0.7
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>		
กล้ามเนื้อหดเกร็ง (Muscle spasms)	1.2	0.5
<b>ความผิดปกติโดยทั่วไปและบริเวณที่มีการบริหารยา</b>		

ตารางที่ 1 ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยกว่าหรือเท่ากับ 1% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเรมิเนลจากการศึกษาทางคลินิกจำนวน 8 การศึกษา ที่ทำการรักษาแบบปิดสองทาง โดยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก		
ระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ปฏิบัติกรไม่พึงประสงค์	เรมิเนล (จำนวนผู้ป่วย 3956 ราย) %	ยาหลอก (จำนวนผู้ป่วย 2546 ราย) %
เมื่อยล้า (Fatigue)	3.5	1.8
อาการอ่อนเพลีย(Asthenia)	2.0	1.5
ความรู้สึกไม่สบาย (Malaise)	1.1	0.5
<b>ความผิดปกติจากการทดสอบ</b>		
น้ำหนักตัวลด (Weight decreased)	4.7	1.5
<b>การบาดเจ็บ การเกิดพิษและภาวะแทรกซ้อน จากกระบวนการรักษา</b>		
พลัดตกหกล้ม (Fall)	3.9	3.0
บาดแผลฉีกขาด (Laceration)	1.1	0.5

ในการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง โดยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก อาการข้างเคียงจากการใช้เรมิเนลชนิดแคปซูลออกฤทธิ์นานวันละครั้งคล้ายคลึงกับการใช้เรมิเนลชนิดเม็ดรูปแบบออกฤทธิ์ทันที ทั้งในด้านความถี่และลักษณะของการเกิด

อาการคลื่นไส้ และ อาเจียน ซึ่งเป็นปฏิบัติกรไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ส่วนใหญ่จะพบบ่อยในช่วงของการปรับขนาดยา ส่วนใหญ่จะพบในช่วงสัปดาห์แรกและส่วนใหญ่เกิดขึ้นเพียงครั้งเดียว การให้ยาด้านคลื่นไส้อาเจียนและการได้รับของเหลวที่เพียงพอจะช่วยลดอาการเหล่านี้ได้

#### **การศึกษาทางคลินิกแบบปิดสองทางและเปิดเผยชื่อยา – มีความถี่ของการรายงานปฏิบัติกรไม่พึงประสงค์น้อยกว่า 1%**

นอกเหนือจากการศึกษาทางคลินิกแบบปิดสองทางแล้ว ข้อมูลเรื่องความปลอดภัยในการใช้เรมิเนลถูกประเมินจากการศึกษาทางคลินิกจำนวน 5 การศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมองเสื่อมแบบอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลางเข้าร่วมทั้งหมด 1454 ราย

ปฏิบัติกรไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมที่ไม่ได้แสดงในตารางที่ 1 ซึ่งพบน้อยกว่า 1% ในผู้ป่วยที่ใช้เรมิเนล (จำนวน 5410 ราย) จากการศึกษาระบบปิดสองทางจำนวน 8 การศึกษาและการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยาจำนวน 5 การศึกษา แสดงในตารางที่ 2



<b>ตารางที่ 2 ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยกว่า 1% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเรมินิลทั้งจากการศึกษาทางคลินิกในรูปแบบปิดสองทางหรือเปิดเผยชื่อยา</b>	
<b>ระบบของร่างกาย</b> ปฏิบัติกรยาไม่พึงประสงค์	<b>เรมินิล (จำนวนผู้ป่วย 5410 ราย)</b> <b>%</b>
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบเมแทบอลิซึมและโภชนาการ</b>	
ภาวะร่างกายขาดน้ำ (Dehydration)	0.96
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาท</b>	
ความสามารถในการรับรสเสื่อม (Dysgeusia)	0.31
อาการนอนมาก (Hypersomnia)	0.55
ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (Paresthesia)	0.33
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับตา</b>	
ภาวะมองเห็นภาพไม่ชัด (Vision blurred)	0.31
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจ</b>	
Atrioventricular block first degree	0.30
อาการใจสั่น (Palpitation)	0.41
Sinus bradycardia	0.55
Supraventricular extrasystoles	0.46
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับหลอดเลือด</b>	
อาการหน้าแดง (Flushing)	0.24
ความดันโลหิตต่ำ (Hypotension)	0.52
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร</b>	
อาการขย้อน (Retching)	0.22
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>	
ภาวะหลังเห็งือมาก (Hyperhidrosis)	0.85
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>	
อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง (Muscular weakness)	0.61

### ข้อมูลหลังยาวางจำหน่ายในท้องตลาด

นอกเหนือจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการทดลองทางคลินิกข้างต้นแล้ว รายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ได้จากประสบการณ์การใช้ยาหลังยาวางจำหน่ายในท้องตลาด ตารางที่ 3 แสดงความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบมีความหมายดังต่อไปนี้:

พบบ่อยมาก (very common)	≥ 1/10 (≥ 10%)
พบบ่อย (common)	≥ 1/100 และ < 1/10 (≥ 1% และ < 10%)
พบน้อย (uncommon)	≥ 1/1000 และ < 1/100 (≥ 0.1% และ < 1%)
พบน้อย (rare)	≥ 1/10000 และ < 1/1000 (≥ 0.01% และ < 0.1%)
พบน้อยมาก (very rare)	< 1/10000 (< 0.01%) รวมทั้งอาการที่มีรายงานแบบเฉพาะ
ราย	
ไม่ทราบแน่ชัด (not known)	ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่

ตารางที่ 3 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้จากประสบการณ์การใช้ยาหลังยาวางจำหน่ายในท้องตลาดของเรมินิล	
ระบบของร่างกาย ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	แบ่งตามความถี่ โดยรวบรวมจากอัตรา รายงานโดยสมัครใจ
<b>ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน</b>	
ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)	พบน้อยมาก
<b>ความผิดปกติทางจิต</b>	
อาการประสาทหลอน (Hallucination)	พบน้อยมาก
เห็นภาพหลอน (Hallucination visual)	พบน้อยมาก
หูแว่ว (Hallucination auditory)	พบน้อยมาก
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาท</b>	
อาการชัก (Convulsion)	พบน้อยมาก
ความผิดปกติของระบบ extrapyramidal (Extrapyramidal disorder)	พบน้อยมาก
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับหูและห้องหูชั้นใน</b>	
มีเสียงในหู (Tinnitus)	พบน้อยมาก
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจ</b>	
Atrioventricular block complete	พบน้อยมาก
<b>ความผิดปกติเกี่ยวกับหลอดเลือด</b>	
ความดันโลหิตสูง (Hypertension)	พบน้อยมาก

### ตารางที่ 3 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้จากประสบการณ์การใช้ยาหลังวางจำหน่ายในท้องตลาดของเรมินิล

#### ความผิดปกติเกี่ยวกับตับและท่อน้ำดี

ตับอักเสบ (Hepatitis) *พบน้อยมาก*

#### ความผิดปกติเกี่ยวกับผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

Stevens-Johnson Syndrome *พบน้อยมาก*

Acute generalized exanthematous pustulosis *พบน้อยมาก*

Erythema multiforme *พบน้อยมาก*

#### การตรวจสอบ

เอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น (Hepatic enzyme increased) *พบน้อยมาก*

## การได้รับยาเกินขนาด

### อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของการได้รับยา galantamine เกินขนาดอย่างมีนัยสำคัญ มีอาการเหมือนกันกับการได้รับยาในกลุ่ม cholinomimetics เกินขนาด คือ มีอาการเกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทพาราซิมพาเทติก และ neuromuscular junction นอกจากอาการกล้ามเนื้ออ่อนล้าหรือกล้ามเนื้อกระตุกแล้ว อาจเกิดอาการแสดงของ cholinergic crisis บางอย่างหรือทั้งหมด ได้แก่อาการคลื่นไส้รุนแรง อาเจียน การปวดเกร็งตัวของกระเพาะลำไส้ น้ำลายยืด น้ำตาไหล ปัสสาวะไหล อจจาระราด เหงื่อออก หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตต่ำ มีอาการฟุบ และอาการชัก กล้ามเนื้ออ่อนล้าที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับการมีสารหลังในหลอดเลือดมากและการหดเกร็งของหลอดเลือดอาจทำให้เกิดภาวะหายใจลำบากได้

ในรายงานหลังวางจำหน่ายยาในท้องตลาดพบว่าเกิดอาการเหล่านี้ เช่น torsade de pointes, QT prolongation, หัวใจเต้นช้า (bradycardia), ventricular tachycardia และอาการหมดสติชั่วคราว, เกี่ยวข้องกับการได้รับ galantamine เกินขนาดโดยไม่ได้ตั้งใจ ในผู้ป่วย 1 รายที่ทราบขนาดยาคือขนาด 4 มิลลิกรัม จำนวน 8 เม็ด (รวม 32 มิลลิกรัม) ภายในวันเดียว

ผู้ป่วย 2 รายเพิ่มเติมมีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงจากการรับประทานยาโดยไม่ได้ตั้งใจในขนาด 32 มิลลิกรัม (อาการคลื่นไส้ อาเจียน และปากแห้ง (1 ราย) อาการคลื่นไส้ อาเจียน และเจ็บทรวงอกบริเวณใต้กระดูกอก (1 ราย)) และมีผู้ป่วย 1 รายที่รับประทานขนาด 40 มิลลิกรัม (อาการอาเจียน) เป็นผลให้ผู้ป่วยต้องรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลาสั้นๆ เพื่อสังเกตอาการจนผู้ป่วยหายดี ผู้ป่วย 1 รายซึ่งแพทย์สั่งให้ยาในขนาด 24 มิลลิกรัมต่อวัน และมีประวัติเคยมีอาการประสาทหลอนในช่วง 2 ปีที่ผ่านมาได้ใช้ยาผิดพลาดเป็นขนาด 24 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 34 วัน ผู้ป่วยมีอาการประสาทหลอนจนต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยอีกรายที่ได้รับคำแนะนำให้รับประทานเรมินิลชนิดน้ำขนาด 16 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ผู้ป่วยรับประทานยา 160 มิลลิกรัม (40 มิลลิกรัม) โดยไม่ได้ตั้งใจ ทำให้เกิดอาการเหงื่อออก อาเจียน หัวใจเต้นช้า และเกือบหมดสติ หลังจากได้รับยา 1 ชั่วโมง จึงมีความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล โดยอาการดังกล่าวนี้หายไปใน 24 ชั่วโมง

## การรักษา

หากผู้ป่วยรายใดได้รับยาเกินขนาดควรได้รับการรักษาตามอาการ ในกรณีที่มีความรุนแรงสามารถใช้ยากลุ่ม anticholinergic เช่น atropine ซึ่งเป็นยาต้านพิษสำหรับยากลุ่ม cholinomimetics โดยแนะนำให้ขนาดยาเริ่มต้น 0.5 ถึง 1.0 มิลลิกรัม ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดยาครั้งต่อไปขึ้นอยู่กับ การตอบสนองทางคลินิกต่อยา atropine

เนื่องจากการจัดการของการได้รับยาเกินขนาดมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง แนะนำให้ปรึกษาศูนย์พิษวิทยาเพื่อขอคำแนะนำล่าสุดในการจัดการของการได้รับยาเกินขนาด

## คุณสมบัติด้านเภสัชวิทยา

### คุณสมบัติทางด้านเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มยาทางเภสัชบำบัด: กลุ่มยาที่ใช้รักษาภาวะสมองเสื่อม

ATC-code: N06D A04

### กลไกการออกฤทธิ์

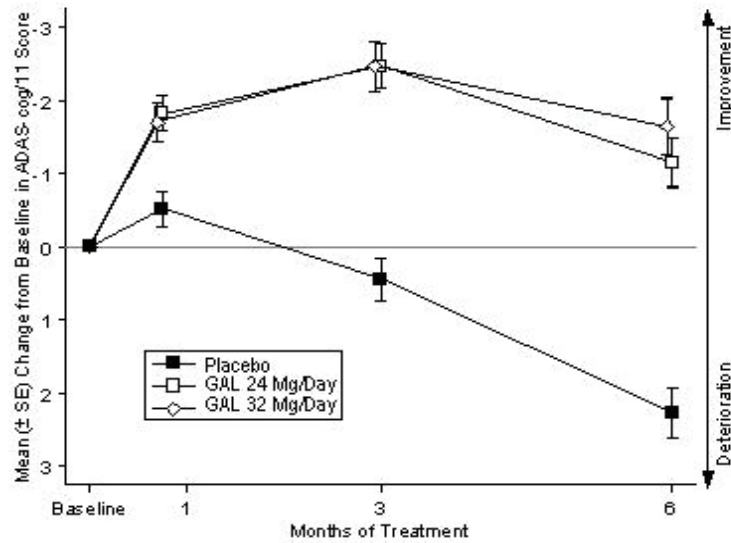
galantamine เป็น tertiary alkaloid ที่จะมีการยับยั้งการทำงานของ acetylcholinesterase แบบจำเพาะ(selective), แข่งขัน (competitive) และ ชั่วคราว (reversible) นอกจากนี้ galantamine ยังมีการออกฤทธิ์อีกแบบคือจะเพิ่ม intrinsic action ของ acetylcholine ต่อ nicotinic receptors โดยไปจับกับ allosteric site ของ receptor ซึ่งจะไปเพิ่มการทำงานของระบบ cholinergic มีผลทำให้ระบบความรับรู้ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมของอัลไซเมอร์ดีขึ้น

### การศึกษาทางคลินิก

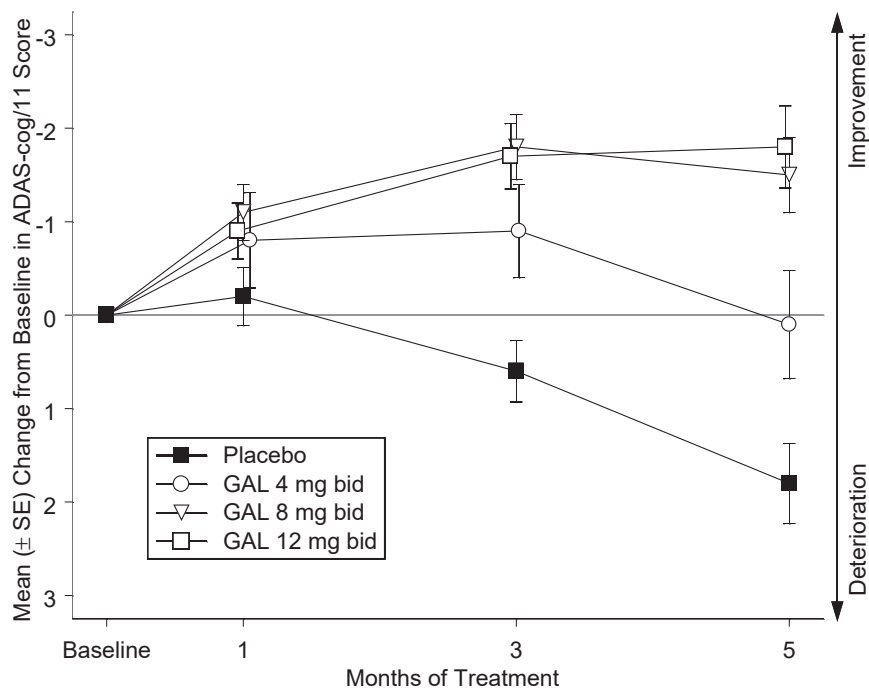
จากการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ พบว่าขนาดของเรมินิลที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอัลไซเมอร์ คือ 16, 24 และ 32 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดยา 16 และ 24 มิลลิกรัมต่อวันเป็นขนาดที่ให้ค่าความสัมพันธ์ระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงในการใช้ยาเหมาะสมที่สุดและเป็นขนาดยาแนะนำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ galantamine ใช้การวัดแบบเฉพาะเจาะจง 4 รูปแบบ ได้แก่ ADAS-cog (วัดสมรรถนะการรับรู้) และ CIBIC-plus (เป็น global assessment วัดโดยแพทย์อิสระ โดยใช้ข้อมูลจากการสัมภาษณ์ทางคลินิกในผู้ป่วยและผู้ดูแล) การวัดในหลายหัวข้อเกี่ยวกับการทำกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย และ NPI (วัดการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรม)

ในการศึกษาทางคลินิกครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดย galantamine จะมีค่า ADAS-cog (แสดงในรูปภาพ) และ CIBIC-plus ดีขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย galantamine เป็นเวลา 6 เดือนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ประเมินผลโดยใช้ ADAS-cog) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา พบว่าการรักษาโดยใช้ galantamine มีผลดีต่อความรับรู้อย่างมาก (cognitive function) ของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ เช่น การแต่งกาย สุขอนามัย การเตรียมอาหาร ซึ่งประเมินผลโดยใช้ Disability Assessment in Dementia (DAD) และ Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)-ADL-Inventory ซึ่งเป็นการประเมินจากผู้ดูแลผู้ป่วย พบว่า galantamine ขนาด 16 และ 24 มิลลิกรัมต่อวัน ช่วยทำให้ค่า NPI score คงที่ตลอด ในช่วงของการสังเกตการรักษา แต่ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาหลอกมีค่า NPI score แยกอย่างชัดเจน ซึ่งเป็นผลจากการแปรปรวนของพฤติกรรม

**รูปภาพที่ 1** แสดงค่าเฉลี่ย ( $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SE)) ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นในการประเมินผลโดย ADAS-cog/11 Score ตลอดช่วงเวลาเก็บข้อมูล (ข้อมูลที่ได้จากการสังเกต) (ข้อมูลรวมจาก GAL-USA-1 และ GAL-INT-1)



**รูปภาพที่ 2** แสดงค่าเฉลี่ย ( $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SE)) ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นในการประเมินผลโดย ADAS-cog/11 Score ตลอดช่วงเวลาเก็บข้อมูล (ในผู้ป่วยทั้งหมด ข้อมูลที่ได้จากการสังเกต) (GAL-USA-10)



การให้การรักษาในระยะยาว (แบบปิดปิดสองทางเป็นเวลา 6 เดือนแล้วตามด้วยการให้การรักษาแบบเปิดเผยชื่อยาเป็นเวลา 6 เดือน) พบว่าการรับรู้ (cognitive) และการปฏิบัติหน้าที่ (functional performance) ของผู้ป่วยอยู่ในระดับเดิมเป็นเวลาตลอดทั้ง 1 ปี

มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของเรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานในการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง โดยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ผู้ป่วยได้รับ galantamine ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วย galantamine ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ที่สัปดาห์ที่ 8 สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 24 มิลลิกรัมต่อวันได้โดยขึ้นกับความปลอดภัยและความทนต่อยาของผู้ป่วยและสามารถลดขนาดยาลงเป็น 16 มิลลิกรัมต่อวันที่สัปดาห์ที่ 12 ได้ ขนาดยาที่เลือกไว้ที่สัปดาห์ที่ 12 จะถูกใช้ต่อไปเป็นเวลา 6 เดือน ในโครงการวิจัยระบุมการวิเคราะห์ประสิทธิผลหลักด้วย 2 วิธีประเมินจุดยุติ (ADAS-cog/11 และ CIBIC-plus) ที่เดือนที่ 6 พบว่าเรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานได้ผลดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการประเมินโดยใช้ ADAS-cog/11 เท่านั้น และนอกจากนี้ เรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานยังได้ผลดีในการช่วยให้ผู้ป่วยปฏิบัติกิจวัตรประจำวันดีขึ้นกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ADAS-ADL) ซึ่งเป็นการประเมินประสิทธิภาพรองของยา ประสิทธิผลของเรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานใกล้เคียงกันกับเรมินิลชนิดเม็ดแบบออกฤทธิ์เร็ว ซึ่งใช้เป็นตัวควบคุมที่มีฤทธิ์ของการศึกษานี้

### **ประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะยาว (2 ปี) ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง**

การศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง โดยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในกลุ่มคู่ขนาน จากสหสถาบัน เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะยาว (2 ปี) ของ galantamine ชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลาง โดยสุ่มให้กลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 1023 ราย และกลุ่มที่ได้รับ galantamine จำนวน 1028 ราย ลักษณะและคุณสมบัติพื้นฐานของผู้ป่วยในทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง (65%) และผิวดำ (99.9%) ค่ามัธยฐานของอายุคือ 74 ปีและค่าเริ่มต้นของ Mini-Mental State Examination (MMSE) score มีค่า 19

จุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoint) ของประสิทธิผล (ดูจากค่าการเปลี่ยนแปลงของ MMSE score ที่เดือนที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้น) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ galantamine มีความสามารถของสมองบกพร่องลดลงน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญโดยดูจากค่าการเปลี่ยนแปลงของ MMSE ที่เดือนที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้น (-1.41 เทียบกับ -2.14;  $p < 0.001$ ) ส่วนจุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoint) ของประสิทธิผล (ดูจากค่าการเปลี่ยนแปลงของ MMSE score ที่เดือนที่ 6 และค่าการเปลี่ยนแปลงของ DAD score ที่เดือนที่ 24) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ galantamine มีการเปลี่ยนแปลงของค่า MMSE ที่เดือนที่ 6 ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย 0.15 เทียบกับ -0.28;  $p < 0.001$ ) และ DAD score ลดลงน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญที่เดือนที่ 24 (-8.2 เทียบกับ -10.8;  $p = 0.002$ )

สำหรับจุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoint) ของความปลอดภัย (การเสียชีวิต (mortality)) มีการเสียชีวิตทั้งหมด 89 ราย โดย 56 ราย (5.5%) อยู่ในกลุ่มที่ใช้ยาหลอกและ 33 ราย (3.2%) อยู่ในกลุ่มที่ใช้ galantamine แสดงให้เห็นว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มยาหลอกสูงกว่ากลุ่ม galantamine อย่างมีนัยสำคัญ [ค่า hazard ratio และค่าความเชื่อมั่น 95% มีค่า 0.58 (0.37 – 0.89) ( $p = 0.011$ )]

### **ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย (AD + CVD)**

การศึกษาทางคลินิกแบบปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของ galantamine ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย (AD + CVD) มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 592 ราย โดยมี 282 ราย หรือคิดเป็น 48% ที่เข้าข่ายเป็นโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย (AD + CVD) แม้ว่าการศึกษาจะไม่ได้คำนวณกลุ่มตัวอย่างไว้สำหรับการวิเคราะห์ผลในกลุ่มย่อย แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ galantamine จะมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกโดยพิจารณาจากประสิทธิผลพื้นฐานจากการใช้ยา คือ ภาวะความรู้ และการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน (ด้านความรู้: ADAS-Cog/11 [ $p < 0.001$ ]; ด้านการประเมินทางคลินิกโดยรวม CIBIC-plus [ $p < 0.001$ ] และการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน: DAD [ $p = 0.003$ ]) โดยทั่วไปสรุปได้ว่าความปลอดภัยและความทนต่อยา galantamine ในกลุ่มผู้ป่วย โรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย (AD + CVD) คล้ายคลึงกับการศึกษาก่อนหน้าในกลุ่มผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ คลื่นไส้ (19% ในกลุ่มที่ได้รับ



galantamine และ 11% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) อาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบมากกว่า 5% ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย (AD + CVD) ในกลุ่มที่ได้รับ galantamine ที่มีรายงานบ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ได้แก่ เวียนศีรษะ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย และอ่อนเพลีย พบอุบัติการณ์ของภาวะผิดปกติเกี่ยวกับหลอดเลือดสมอง (เช่น โรคหลอดเลือดสมอง (stroke)) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ galantamine โดยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบ 5 ใน 96 ราย คิดเป็น 5% ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ galantamine พบ 2 ใน 186 ราย คิดเป็น 1%

โดยสรุปแล้วข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย (AD + CVD) สอดคล้องใกล้เคียงกับข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกที่ใช้ galantamine ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

### **ผู้ป่วยที่มีความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (MILD COGNITIVE IMPAIRMENT, MCI)**

มี 2 การศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมเป็นเวลา 2 ปีในผู้ป่วยที่มีความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) พบว่าไม่เข้าเกณฑ์สำหรับการตัดสินใจประสิทธิภาพพื้นฐานทั้งสองแบบจากการใช้ยา แม้ว่าจะมีอัตราการเสียชีวิตต่ำ (0.7%) แต่ในระยะเริ่มต้นของการวิจัยนั้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับการสุ่มให้ใช้ galantamine (13 รายต่อ 1026 ราย) มีการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (เสียชีวิต 1 รายต่อ 1022 ราย) แต่อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์แบบร้ายแรงในทั้ง 2 กลุ่มนั้นเทียบเท่ากัน (19%)

จากการวิเคราะห์ผลการรักษาเป็นเวลา 24 เดือนแบบ intent-to-treat พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการเสียชีวิต 20 ราย และในกลุ่มที่ได้รับ galantamine มีการเสียชีวิต 34 ราย (ค่า relative risk [95% CI] = 1.70 [1.00, 2.90]; p = 0.051) เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่เสียชีวิตช่วงระหว่าง protocol-specified period ภายใน 30 วันที่ผู้ป่วยจะหยุดยาในช่วงปกปิดสองทาง พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ galantamine มีเสียชีวิต 14 ราย และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีเสียชีวิต 3 ราย (ค่า relative risk [95% CI] = 4.08 [1.57, 10.57]; p = 0.004) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 13 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 20 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ galantamine ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในระหว่างทำการศึกษาแบบปกปิดสองทาง (ค่า relative risk [95% CI] = 1.54 [0.78, 3.04]; p = 0.218)

ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการหยุดยาไปก่อนที่จะเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ galantamine ซึ่งสามารถนำมาอธิบายถึงความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตในระยะเริ่มต้นวิจัยได้ เมื่อได้รวมข้อมูลของผู้ป่วยจำนวนมากทั้งสองกลุ่มที่หยุดยาไปก่อนที่การวิจัยจะสิ้นสุดในช่วงปกปิดสองทาง (GAL-COG-3002) พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 102 ราย โดยในกลุ่มที่ได้รับ galantamine เสียชีวิต 56 ราย และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเสียชีวิต 46 ราย (ค่า relative risk [95% CI] = 1.24 [0.84, 1.83]; p = 0.274)

การเสียชีวิตนั้นเกี่ยวข้องกับหลายสาเหตุที่ไม่สามารถคาดการณ์ไว้ล่วงหน้าได้สำหรับกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ โดยประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้ง 2 กลุ่ม มีสาเหตุการเสียชีวิตมาจากระบบหลอดเลือด

## **คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์**

### **การดูดซึมยา**

หลังจากรับประทาน galantamine ชนิดเม็ด ขนาด 8 มิลลิกรัม แบบครั้งเดียว พบว่ายามีการดูดซึมเร็ว โดยมีค่าความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุด (peak plasma concentration) เท่ากับ  $43 \pm 13$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายหลังจากรับประทานยา 1.2 ชั่วโมง และค่าเฉลี่ย AUC<sub>0-∞</sub> เท่ากับ  $427 \pm 102$  นาโนกรัม. ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร โดยมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์เมื่อให้โดยการรับประทานของ galantamine เท่ากับ 88.5% เมื่อรับประทานยาเม็ด galantamine พร้อมอาหารจะทำให้อัตราการดูดซึมช้าลง (C<sub>max</sub> ลดลงประมาณ 25%) แต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (AUC)

หลังจากให้ galantamine ชนิดเม็ด ขนาด 12 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แบบซ้ำ ๆ พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณระดับยาในเลือดในช่วงต่ำสุดและช่วงสูงสุดมีการแกว่งอยู่ระหว่าง 30 และ 90 นาโนกรัมต่อ

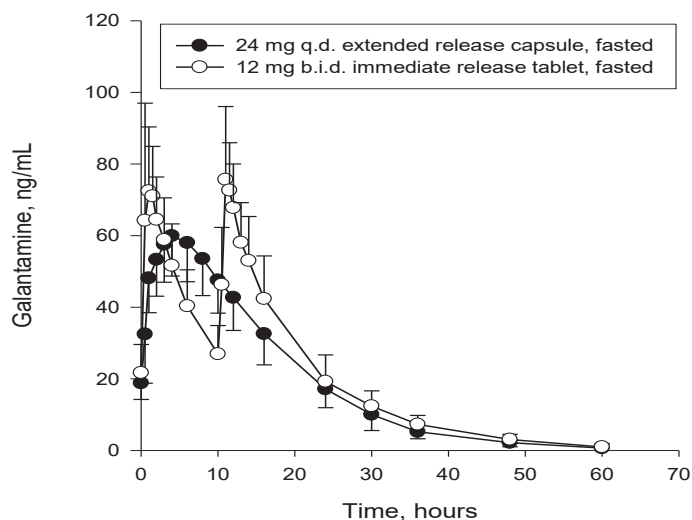


มิลลิกรัม โดยเภสัชจลนศาสตร์ของ galantamine เป็นแบบเส้นตรงเมื่อมีการใช้ยาในช่วง 4-16 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

### ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยารูปแบบที่ออกฤทธิ์เร็วเทียบกับรูปแบบที่ออกฤทธิ์นาน

จากการศึกษาชีวปริมาณออกฤทธิ์ที่ระดับยาคงที่ของเรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานขนาด 24 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีชีวสมมูล (bioequivalent) กับการได้รับเรมินิลชนิดเม็ดแบบออกฤทธิ์เร็วขนาด 12 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยดูจากปริมาณยาทั้งหมดที่อยู่ในร่างกาย ( $AUC_{24h}$ ) และความเข้มข้นของปริมาณยาในกระแสเลือดต่ำสุด ( $C_{min}$ ) ในขณะที่ความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือด ( $C_{max}$ ) ของเรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานขนาด 24 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง จะถึงจุดสูงสุดหลังจากได้รับยานาน 4.4 ชั่วโมง ซึ่งจะต่ำกว่าการได้รับเรมินิลชนิดเม็ดแบบออกฤทธิ์เร็ว 12 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ประมาณ 24% อาหารไม่มีผลต่อค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ที่ระดับยาคงที่ของเรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานขนาด 24 มิลลิกรัม การศึกษาขนาดยา (dose proportionality) ในผู้สูงอายุสุขภาพดีและวัยผู้ใหญ่ตอนต้นพบว่าเมื่อได้รับเรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานขนาด 8, 16 และ 24 มิลลิกรัมระดับยาในกระแสเลือดจะคงที่ภายใน 6 วัน และระดับยาในกระแสเลือดขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ในขนาดยาที่ทำการศึกษาในช่วง 8 ถึง 24 มิลลิกรัม ในทั้งสองกลุ่มอายุ

**รูปภาพที่ 3.** แสดงการเปรียบเทียบกราฟเส้นตรงที่แสดงค่าเฉลี่ยของระดับของ galantamine ในพลาสมา กับเวลา



### การกระจายยา

Galantamine มีปริมาตรการกระจายยาปานกลาง (มีค่าเฉลี่ย  $V_{dSS}$  เท่ากับ 175 ลิตร)

พบว่า galantamine มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาค่อนข้างต่ำ คือ  $17.7 \pm 0.8\%$  ในเลือดโดยรวมมีการกระจายของ galantamine ไปที่เซลล์เม็ดเลือดเป็นหลัก (52.7%) และมีการกระจายในน้ำพลาสมา (39.0%) ในขณะที่สัดส่วนของ galantamine ที่จับกับโปรตีนในพลาสมามีเพียง 8.4% อัตราส่วนความเข้มข้นของ galantamine ในเลือดต่อในพลาสมามีค่าเท่ากับ 1.17

## การเมแทบอลิซึมยา

กระบวนการหลักในการเมแทบอลิซึมยาคือ N-oxidation, N-demethylation, O-demethylation, glucuronidation และ epimerization โดย O-demethylation เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญในผู้ที่มีการเมแทบอลิซึมอย่างมาก ( Extensive metabolizer) โดย CYP2D6

ระดับของการกำจัดของสารกัมมันตรังสีทั้งหมดทางปัสสาวะและอุจจาระไม่พบความแตกต่างระหว่าง poor และ extensive metabolizer ในการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) มีการยืนยันว่า cytochrome P450 2D6 และ 3A4 เป็น cytochrome P450 isoenzymes หลักที่มีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของ galantamine

ในพลาสมาของ poor และ extensive metabolizer พบว่า galantamine ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและในรูป glucuronide จะถูกพบมากที่สุด ใน sample radioactivity ในพลาสมาของ extensive metabolizer จะพบ O-desmethylgalantamine ในรูป glucuronide เป็นหลัก

ไม่พบเมแทบอลิท์ที่มีฤทธิ์ (active metabolites) ของ galantamine (norgalantamine, O-desmethylgalantamine และ O-desmethyl-norgalantamine) ในรูป unconjugated ในพลาสมาของ poor หรือ extensive metabolizer ภายหลังจากได้รับยาแบบครั้งเดียว แต่สามารถพบ norgalantamine ในพลาสมาของผู้ป่วยภายหลังจากได้ยาแบบหลายครั้ง แต่พบว่ามีปริมาณไม่มากกว่า 10% ของระดับ galantamine

## การกำจัดยา

galantamine เป็นยาที่มีการกำจัดค่อนข้างต่ำ (การกำจัดยาในพลาสมาประมาณ 300 มิลลิลิตรต่อนาที) การกำจัด galantamine เป็นแบบ bi-exponential โดยมีค่าครึ่งชีวิตช่วงสุดท้าย (terminal half-life) เท่ากับ 7-8 ชั่วโมง

7 วันภายหลังจากได้รับประทาน <sup>3</sup>H-galantamine 4 มิลลิกรัม แบบครั้งเดียว พบว่า 90-97% ของสารกัมมันตรังสี (radioactivity) ถูกพบในปัสสาวะ และ 2.2-6.3% ถูกพบในอุจจาระ หลังจากรับยาในรูปแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำและในรูปแบบรับประทานพบว่า 18-22% ของขนาดยาที่ได้รับถูกขับออกมา ในรูป galantamine ที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง โดยมีการกำจัดออกทางไต (renal clearance) ประมาณ 65 มิลลิลิตรต่อนาทีซึ่งมีค่าเป็น 20-25% ของค่าการกำจัดของพลาสมาโดยรวม (total plasma clearance)

## ประชากรกลุ่มพิเศษ

### ผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

การศึกษาการสะสมของ galantamine ในอาสาสมัครอายุน้อยที่มีระดับการทำงานของไตต่างกันพบว่าการกำจัด galantamine ลดลง ในผู้ที่มีค่า creatinine clearance ลดลง ระดับ galantamine ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้น 38% ในผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลาง (ค่า creatinine clearance 52-104 มิลลิลิตรต่อนาที) ระดับ galantamine ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้น 67% ในผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง (ค่า creatinine clearance 9-51 มิลลิลิตรต่อนาที) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีอายุและน้ำหนักตัวเท่ากัน (ค่า creatinine clearance  $\geq$  121 มิลลิลิตรต่อนาที) การจำลองและวิเคราะห์ด้านเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรพบว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของ galantamine ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่มีค่า creatinine clearance อย่างน้อยตั้งแต่ 9 มิลลิลิตรต่อนาทีขึ้นไป (ดูหัวข้อ *ขนาดยาและการบริหารยา – ประชากรกลุ่มพิเศษ*)

### ผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ galantamine ในอาสาสมัครที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับเล็กน้อย (Child-Pugh score ระหว่าง 5-6) เปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีจะให้ผลที่ใกล้เคียงกัน แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh score

ระหว่าง 7-9) ค่า AUC และค่าครึ่งชีวิตของ galantamine จะเพิ่มขึ้นประมาณ 30% (ดูหัวข้อ *ขนาดยา และการบริหารยา – ประชากรกลุ่มพิเศษ*)

### ลักษณะเฉพาะในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยพบว่าปริมาณ galantamine ในพลาสมาของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะเพิ่มขึ้น 30-40% มากกว่าในอาสาสมัครสุขภาพดีที่อายุน้อย

### ข้อมูลที่ไม่ใช่คลินิก

ข้อมูลทางด้านความปลอดภัยในการศึกษาช่วงพรีคลินิกอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยาทั้งหมด ได้มีการรวบรวมไว้ในส่วนที่เหมาะสม

### ข้อมูลรายละเอียดเภสัชภัณฑ์

รายการสารปรุงแต่งยา

แคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน

Diethyl phthalate

Ethylcellulose

Gelatin

Hypromellose

Macrogol

Maize starch

Red ferric oxide (E172) (แคปซูลขนาด 16 มิลลิกรัม)

Sucrose

Titanium dioxide (E171)

### ความเข้ากันไม่ได้ของยา

ไม่มี

### อายุของยา

ดูวันหมดอายุของยานบนกล่องยา

### การเก็บรักษา

*เรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นาน* ควรเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 15-30 องศาเซลเซียส

เก็บยาให้พ้นจากสายตาและมือเด็ก

## ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

### ชนิดแคปซูล

แคปซูลถูกบรรจุในแผงบลิสเตอร์ PVC-PE-PVDC/Alu แผงละ 7 แคปซูล จำนวน 4 แผง บรรจุในกล่องกระดาษ ดังนี้

ขนาดบรรจุที่มี

8 มิลลิกรัม บรรจุ 28 แคปซูล

16 มิลลิกรัม บรรจุ 28 แคปซูล

### ผลิตโดย

Janssen-Cilag SpA., Latina, ประเทศอิตาลี

### เลขทะเบียนตำรับยา

เรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานขนาด 8 มิลลิกรัม: 1C 114/48 (N)

เรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานขนาด 16 มิลลิกรัม: 1C 115/48 (N)

### วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

เรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานขนาด 8 มิลลิกรัม: 3 ตุลาคม 2549

เรมินิลชนิดแคปซูลแบบออกฤทธิ์นานขนาด 16 มิลลิกรัม: 3 ตุลาคม 2549

### วันที่แก้ไขเอกสารกำกับยาล่าสุด

20 เมษายน 2566 (CCDS version 23 ตุลาคม 2563)

### คำเตือน

ยานี้ให้สั่งใช้โดยแพทย์ด้านประสาทวิทยา จิตแพทย์ หรืออายุรแพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยในคลินิกผู้สูงอายุ

### นำเข้าโดย

บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

หากต้องการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยากฎาติดต่อบริษัทฯ ผ่านอีเมล [aepqjacth@its.jnj.com](mailto:aepqjacth@its.jnj.com)

หากท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ กรุณาติดต่อบริษัทฯ ผ่านอีเมล [medinfosea@its.jnj.com](mailto:medinfosea@its.jnj.com)

**เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษสำหรับแพทย์**

**PRODUCT NAME**

REMINYL® (galantamine hydrobromide).

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**Prolonged-release capsules**

***8 mg capsules***

White opaque, size 4 hard gelatin capsules with the inscription "G 8", containing white to off-white pellets. Each capsule contains galantamine hydrobromide, equivalent to 8 mg galantamine base.

***16 mg capsules***

Pink opaque, size 2 hard gelatin capsules with the inscription "G 16", containing white to off-white pellets. Each capsule contains galantamine hydrobromide, equivalent to 16 mg galantamine base.

For excipients, see *List of Excipients*.

**CLINICAL INFORMATION**

**Indications**

REMINYL is indicated for the treatment of mild to moderately severe dementia of the Alzheimer type, including Alzheimer's dementia with cerebrovascular disease.

**Dosage and Administration**

**Dosage – Adults**

Ensure adequate fluid intake during treatment.

**Starting dose**

The recommended starting dose of REMINYL prolonged-release capsules is 8 mg/day for 4 weeks.

***Maintenance dose***

The initial maintenance dose is 16 mg/day (16 mg once a day with capsules) and patients should be maintained on 16 mg/day for at least 4 weeks.

An increase to the maximum recommended maintenance dose of 24 mg/day (24 mg once a day with capsules) should be considered after appropriate assessment including evaluation of clinical benefit and tolerability.

**Treatment withdrawal**

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

**Special populations*****Pediatrics***

Use of REMINYL in children is not recommended. No data on the use of REMINYL in pediatric patients are available.

***Renal impairment***

Galantamine plasma concentrations may be increased in patients with moderate (creatinine clearance = 52-104 mL/min) to severe (creatinine clearance = 9-51 mL/min) renal impairment.

For patients with a creatinine clearance  $\geq 9$  mL/min, no dosage adjustment is required (see *Pharmacokinetic Properties – Special populations*).

The use of REMINYL is not recommended in patients with creatinine clearance less than 9 mL/min because no data are available.

***Hepatic impairment***

Galantamine plasma concentrations may be increased in patients with moderate to severe hepatic impairment.

In patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh score 7-9), based on pharmacokinetic modeling, dosing should begin with 4 mg once daily with immediate-release formulations, preferably taken in the morning for at least one week. For prolonged-release capsules, based on pharmacokinetic modeling, dosing should begin with 8 mg every other day for at least one week, preferably taken in the morning. Thereafter, patients should proceed with 4 mg twice daily for immediate-release formulations or 8 mg once daily for prolonged-release capsules for at least four weeks. In these patients, total daily doses should not exceed 16 mg.

In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score  $>9$ ), the use of REMINYL is not recommended.

***Concomitant treatment***

In patients treated with potent CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors, dose reductions can be considered (see *Interactions – Other drugs affecting the metabolism of galantamine*).

## **Administration**

REMINYL is administered orally.

REMINYL prolonged-release capsules should be administered once daily in the morning, preferably with food.

## **Contraindications**

REMINYL should not be administered to patients with a known hypersensitivity to galantamine hydrobromide or to any excipients used in the formulations.

## **Warnings and Precautions**

### **Types of dementia other than Alzheimer's dementia**

REMINYL is indicated for patients with mild to moderately severe dementia of the Alzheimer's type, including Alzheimer's dementia with cerebrovascular disease. The benefit of REMINYL in patients with other types of dementia or other types of memory impairment has not been demonstrated.

### **Serious skin reactions**

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

### **Weight monitoring**

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

### **Conditions requiring caution**

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

*Cardiovascular Conditions:* because of their pharmacological action, cholinomimetics may have vagotonic effects on heart rate, including bradycardia and all types of atrioventricular node block (see *Adverse Reactions*). The potential for this action may be particularly important to patients with 'sick sinus syndrome' or other supraventricular cardiac conduction disturbances or who use drugs that significantly reduce heart rate concomitantly, such as digoxin and beta-blockers. In clinical trials, use of REMINYL has been associated with syncope, and rarely with severe bradycardia.



*Gastrointestinal Conditions:* patients at increased risk of developing peptic ulcers, e.g. those with a history of ulcer disease or those predisposed to these conditions, including those receiving concurrent nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), should be monitored for symptoms. However, clinical studies with REMINYL showed no increase, relative to placebo, in the incidence of either peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding. The use of REMINYL is not recommended in patients with gastro-intestinal obstruction or recovering from gastro-intestinal surgery.

*Neurological Conditions:* Convulsions have been reported with REMINYL (see *Adverse Reactions – Postmarketing data*). Seizure activity may also be a manifestation of Alzheimer's disease. An increase in cholinergic tone may worsen symptoms related to extrapyramidal disorders (see *Adverse Reactions – Postmarketing data*).

*Pulmonary Conditions:* because of their cholinomimetic actions, cholinomimetics should be prescribed with care for patients with a history of severe asthma or obstructive pulmonary disease.

*Genitourinary:* the use of REMINYL is not recommended in patients with urinary outflow obstruction or recovering from bladder surgery.

### **Safety in subjects with mild cognitive impairment (MCI)**

REMINYL is not indicated for individuals with mild cognitive impairment (MCI), i.e., those who demonstrate isolated memory impairment greater than expected for their age and education, but do not meet criteria for Alzheimer's disease.

Two, 2-year controlled trials in subjects with MCI did not meet dual primary efficacy outcomes. Although mortality in both treatment arms was low, more deaths were initially recorded in subjects randomized to galantamine than to placebo, but the incidence of serious adverse events was identical between treatment groups. The deaths were due to various causes that are not unexpected in an elderly population. When data retrieved from the large proportion of patients who discontinued prior to completion of the double-blind period was included, there was no evidence of an increasing risk of death in REMINYL-treated subjects over time. More subjects from the placebo than the galantamine group discontinued prior to death, which may account for the difference in mortality initially recorded.

The MCI study results are discrepant from those observed in studies of Alzheimer's disease. In pooled studies in Alzheimer's disease (n=4614), the mortality rate was numerically higher in the placebo than the REMINYL group.

## **Interactions**

### **Pharmacokinetic interactions**

Multiple metabolic pathways and renal excretion are involved in the elimination of galantamine. Based on *in vitro* studies, CYP2D6 and CYP3A4 were the major enzymes involved in the metabolism of galantamine.

Inhibition of gastric acid secretion will not impair the absorption of galantamine.

***Other drugs affecting the metabolism of galantamine***

Drugs that are potent inhibitors for CYP2D6 or CYP3A4 may increase the AUC of galantamine. Multiple dose pharmacokinetic studies demonstrated that the AUC of galantamine increased 30% and 40%, respectively, during co-administration of ketoconazole and paroxetine. As co-administered with erythromycin, another CYP3A4 inhibitor, the galantamine AUC only increased approximately 10%. Population PK analysis for patients with Alzheimer's disease showed that the clearance of galantamine was decreased about 25-33% by concurrent administration of amitriptyline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and quinidine, known inhibitors of CYP2D6.

Therefore, during initiation of treatment with potent inhibitors of CYP2D6 or CYP3A4 patients may experience an increased incidence of cholinergic side effects, predominantly nausea and vomiting. Under these circumstances, based on tolerability, a reduction of the galantamine maintenance dose can be considered (see *Dosage and Administration – Special populations*).

Memantine, an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, at a dose of 10 mg/daily for 2 days followed by 10 mg twice a day for 12 days had no effect on the pharmacokinetics of galantamine 16 mg/day at steady state.

***Effect of galantamine on the metabolism of other drugs***

Therapeutic doses of galantamine (12 mg twice a day) had no effect on the kinetics of digoxin and warfarin. Galantamine did not affect the increased prothrombin time induced by warfarin.

*In vitro* studies indicated that the inhibition potential of galantamine with respect to the major forms of human cytochrome P450 is very low.

**Pharmacodynamic interactions**

Because of its mechanism of action, galantamine should not be given concomitantly with other cholinomimetics. Galantamine antagonizes the effect of anticholinergic medication. As expected with cholinomimetics, a pharmacodynamic interaction is possible with drugs that significantly reduce the heart rate (e.g. digoxin and beta blockers).

Galantamine, as a cholinomimetic, is likely to exaggerate succinylcholine-type muscle relaxation during anesthesia.

**Pregnancy and Breast-Feeding****Pregnancy**

Reproduction studies conducted in pregnant rats at doses up to 16 mg/kg (or about 25 times the human therapeutic dose) and in pregnant rabbits up to 40 mg/kg (or about 63 times the human therapeutic dose) did not show any evidence of a teratogenic potential. A non-significant increase in the incidence of minor skeletal abnormalities was noted at a dose of 16 mg/kg in rats.

No studies are available on the use of REMINYL in pregnant women. REMINYL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Breast-feeding**

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

**Effects on Ability to Drive and Use Machines**

Alzheimer’s disease may cause gradual impairment of driving performance or compromise the ability to use machinery. Furthermore, like other cholinomimetics, REMINYL may cause adverse reactions (such as dizziness and somnolence), which could affect the ability to drive or use machines, especially during the first weeks after initiation of treatment (see *Adverse Reactions*).

**Adverse Reactions**

Throughout this section, adverse reactions are presented. Adverse reactions are adverse events that were considered to be reasonably associated with the use of galantamine hydrobromide based on the comprehensive assessment of the available adverse event information. A causal relationship with galantamine hydrobromide cannot be reliably established in individual cases. Further, because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

**Clinical trial data**

***Double-blind data – adverse reactions reported at ≥1% frequency***

The safety of REMINYL was evaluated in 6502 subjects with mild to moderately severe dementia of the Alzheimer’s type who participated in 8 placebo-controlled, double-blind clinical trials. The information presented in this section was derived from pooled data.

Adverse reactions reported by ≥1% of REMINYL-treated subjects in these trials are shown in Table 1.

<b>Table 1. Adverse Reactions Reported by ≥1% of REMINYL-Treated Subjects in 8 Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials</b>		
<b>System Organ Class</b> Adverse Reaction	<b>REMINYL</b> <b>(n=3956)</b> <b>%</b>	<b>Placebo</b> <b>(n=2546)</b> <b>%</b>
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b> Decreased appetite	7.4	2.1

<b>Table 1. Adverse Reactions Reported by <math>\geq 1\%</math> of REMINYL-Treated Subjects in 8 Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials</b>		
<b>System Organ Class</b> Adverse Reaction	<b>REMINYL</b> <b>(n=3956)</b> <b>%</b>	<b>Placebo</b> <b>(n=2546)</b> <b>%</b>
<b>Psychiatric Disorders</b>		
Depression	3.6	2.3
<b>Nervous System Disorders</b>		
Dizziness	6.8	2.9
Headache	7.1	5.5
Tremor	1.6	0.7
Syncope	1.4	0.6
Lethargy	1.3	0.4
Somnolence	1.5	0.8
<b>Cardiac Disorders</b>		
Bradycardia	1.0	0.3
<b>Gastrointestinal Disorders</b>		
Nausea	20.7	5.5
Vomiting	10.5	2.3
Diarrhea	7.4	4.9
Abdominal pain	2.0	0.6
Abdominal pain upper	1.9	1.4
Dyspepsia	1.5	1.0
Abdominal discomfort	2.1	0.7
<b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b>		
Muscle spasms	1.2	0.5

<b>Table 1. Adverse Reactions Reported by <math>\geq 1\%</math> of REMINYL-Treated Subjects in 8 Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials</b>		
System Organ Class Adverse Reaction	REMINYL (n=3956) %	Placebo (n=2546) %
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>		
Fatigue	3.5	1.8
Asthenia	2.0	1.5
Malaise	1.1	0.5
<b>Investigations</b>		
Weight decreased	4.7	1.5
<b>Injury, Poisoning and Procedural Complications</b>		
Fall	3.9	3.0
Laceration	1.1	0.5

In a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, the safety profile of once-daily treatment with REMINYL prolonged-release capsules was similar in frequency and nature to that seen with tablets.

Nausea and vomiting, the most frequent adverse reactions, occurred mainly during titration periods, lasted less than a week in most cases and the majority of patients had one episode. Prescription of anti-emetics and ensuring adequate fluid intake may be useful in these instances.

***Double-blind and open-label data – adverse reactions reported at <1% frequency***

In addition to double-blind clinical trials, the safety of REMINYL was evaluated in 1454 subjects with mild to moderately severe dementia of the Alzheimer’s type who participated in 5 open-label clinical trials.

Additional adverse reactions not reported in Table 1 that occurred in <1% of REMINYL-treated subjects (n=5410) in the 8 double-blind and 5 open-label clinical datasets are listed in Table 2.

<b>Table 2. Adverse Reactions Reported by &lt;1% of REMINYL-Treated Subjects in Either Double-Blind or Open-Label Clinical Trials</b>	
<b>System Organ Class</b> Adverse Reaction	<b>REMINYL</b> <b>(n=5410)</b> <b>%</b>
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>	
Dehydration	0.96
<b>Nervous System Disorders</b>	
Dysgeusia	0.31
Hypersomnia	0.55
Paresthesia	0.33
<b>Eye Disorders</b>	
Vision blurred	0.31
<b>Cardiac Disorders</b>	
Atrioventricular block first degree	0.30
Palpitations	0.41
Sinus bradycardia	0.55
Supraventricular extrasystoles	0.46
<b>Vascular Disorders</b>	
Flushing	0.24
Hypotension	0.52
<b>Gastrointestinal Disorders</b>	
Retching	0.22
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>	
Hyperhidrosis	0.85

<b>Table 2. Adverse Reactions Reported by &lt;1% of REMINYL-Treated Subjects in Either Double-Blind or Open-Label Clinical Trials</b>	
<b>System Organ Class</b> Adverse Reaction	<b>REMINYL</b> <b>(n=5410)</b> %
<b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b> Muscular weakness	0.61

### Postmarketing data

In addition to the adverse reactions reported during clinical studies and listed above, the following adverse reactions have been reported during postmarketing experience. Table 3 provides adverse reaction frequencies according to the following convention:

Very common	≥ 1/10 (≥10%)
Common	≥ 1/100 and < 1/10 (≥1% and <10%)
Uncommon	≥ 1/ 1000 and < 1/100 (≥0.1% and <1%)
Rare	≥ 1/10000 and < 1/1000 (≥0.01% and <0.1%)
Very rare	< 1/10000 (<0.01%), including isolated reports
Not known	Cannot be estimated from the available data.



<b>Table 3. Adverse Reactions Identified During Postmarketing Experience with REMINYL</b>	
<b>System Organ Class</b> Adverse Reaction	Frequency Category Estimated From Spontaneous Reporting Rates
<b>Immune System Disorders</b>	
Hypersensitivity	<i>Very rare</i>
<b>Psychiatric Disorders</b>	
Hallucination	<i>Very rare</i>
Hallucination visual	<i>Very rare</i>
Hallucination auditory	<i>Very rare</i>
<b>Nervous System Disorders</b>	
Convulsion	<i>Very rare</i>
Extrapyramidal disorder	<i>Very rare</i>
<b>Ear and Labyrinth Disorders</b>	
Tinnitus	<i>Very rare</i>
<b>Cardiac Disorders</b>	
Atrioventricular block complete	<i>Very rare</i>
<b>Vascular Disorders</b>	
Hypertension	<i>Very rare</i>
<b>Hepatobiliary Disorders</b>	
Hepatitis	<i>Very rare</i>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Stevens-Johnson Syndrome,	<i>Very rare</i>
Acute generalized exanthematous pustulosis,	<i>Very rare</i>
Erythema multiforme	<i>Very rare</i>

**Investigations**

Hepatic enzyme increased

*Very rare*

**Overdose**

**Symptoms and signs**

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

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

Two additional cases of accidental ingestion of 32 mg (nausea, vomiting, and dry mouth; nausea, vomiting, and substernal chest pain) and one of 40 mg (vomiting) resulted in brief hospitalizations for observation with full recovery. One patient, who was prescribed 24 mg/day and had a history of hallucinations over the previous two years, mistakenly received 24 mg twice daily for 34 days and developed hallucinations requiring hospitalization. Another patient, who was prescribed 16 mg/day of oral solution, inadvertently ingested 160 mg (40 mL) and experienced sweating, vomiting, bradycardia, and near-syncope one hour later, which necessitated hospital treatment. His symptoms resolved within 24 hours.

**Treatment**

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

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

**PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

**Pharmacodynamic Properties**

Pharmacotherapeutic group: Antidementia drugs, ATC code: N06D A04.

**Mechanism of action**

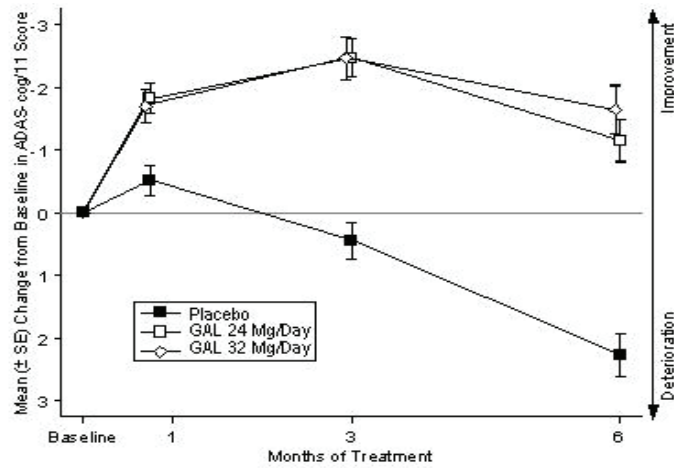
Galantamine, a tertiary alkaloid is a selective, competitive and reversible inhibitor of acetylcholinesterase. In addition, galantamine enhances the intrinsic action of acetylcholine on nicotinic receptors, probably through binding to an allosteric site of the receptor. As a consequence, an increased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

**Clinical studies**

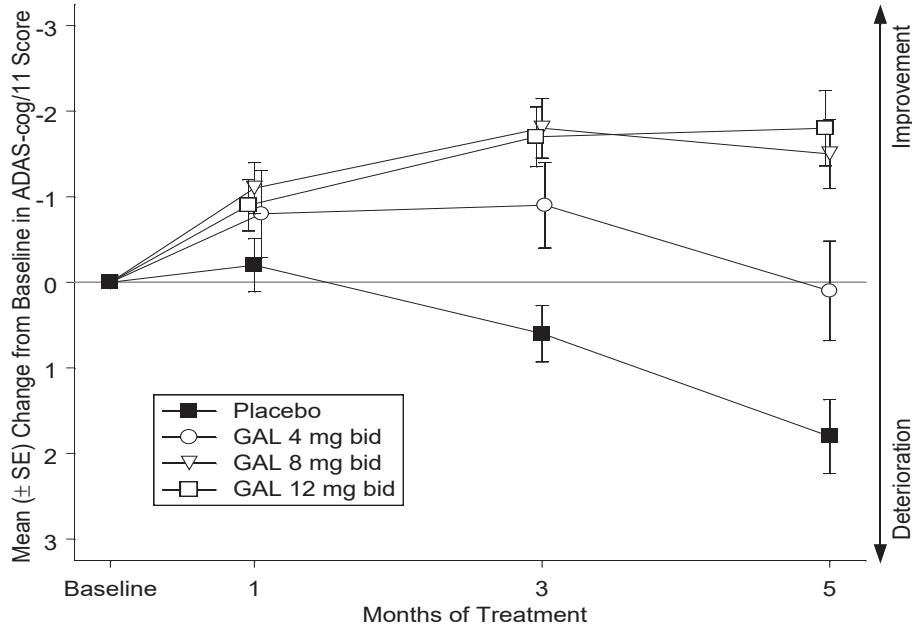
The dosages of REMINYL shown to be effective in controlled clinical trials in Alzheimer's disease were 16, 24 and 32 mg/day. Of these doses, 16 and 24 mg/day were determined to have the best benefit/risk relationship and are the recommended doses. Galantamine's efficacy has been studied using four specific outcome measures: the ADAS-cog (a performance based measure of cognition), the CIBIC-plus (a global assessment by an independent physician based on a clinical interview with the patient and caregiver), several measurements of the activities of daily living and the Neuropsychiatric Inventory (NPI, a scale that measures behavioral disturbances).

In clinical studies, performance of galantamine treated patients on the ADAS-cog (see Figure) and CIBIC-plus was consistently statistically significantly better than that of patients who were on placebo. Patients who were treated for 6 months with galantamine had ADAS-cog scores that were significantly improved compared to their baseline scores. Compared to the untreated patients there was a substantial and sustained benefit in cognitive functioning. Galantamine treatment also significantly preserved the activities of daily living, such as dressing, hygiene, meal preparation. These were assessed using the Disability Assessment in Dementia (the DAD) and the Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)-ADL-Inventory, caregiver-rated assessments. Galantamine doses of 16 and 24 mg daily maintained the NPI score throughout the observation period whereas the score of the placebo patients clearly deteriorated, as a result of the emergence of behavioral disturbances.

**Figure 1.** Mean ( $\pm$  SE) change from baseline in ADAS-cog/11 score over time (observed data) (pooled data GAL-USA-1 and GAL-INT-1)



**Figure 2.** Mean ( $\pm$  SE) change from baseline in ADAS-cog/11 score over time (all patients, observed data) (GAL-USA-10)



Long-term treatment (combination of 6 months double-blind followed by 6 months open treatment) suggested that patients' cognitive and functional performance was maintained for a full year.

The efficacy of REMINYL prolonged-release capsules was studied in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Alzheimer's disease. Patients received galantamine 8 mg/day for 4 weeks, followed by galantamine 16 mg/day for 4 weeks. At week 8, the dose could be increased to 24 mg/day based on safety and tolerability, and could be reduced to 16 mg/day at week 12. The dose chosen at week 12 was fixed for the remainder of the 6 months. In the protocol-specified primary efficacy analysis for the two endpoints (ADAS-cog/11 and CIBIC-plus) at Month 6 simultaneously, REMINYL prolonged-release showed a statistically significant improvement over placebo for ADAS-cog/11 only. In addition, REMINYL prolonged-release was statistically significantly better than placebo in improving activities of daily living (ADCS-ADL), a key secondary efficacy measure. Efficacy results were similar for REMINYL prolonged-release capsules and REMINYL tablets, which served as an active control in this study.

### ***Long-term (2-year) efficacy and safety in mild to moderately severe Alzheimer's disease***

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study evaluated the long-term (2-year) efficacy and safety of galantamine prolonged-release capsules in the treatment of patients with mild to moderately-severe Alzheimer's disease. One thousand and twenty three patients were randomized to the placebo group, and 1028 to the galantamine group. Demographic and baseline characteristics were similar between the groups. The majority of patients were female (65%) and white (99.9%). The median age was 74 years, and baseline Mini-Mental State Examination (MMSE) score was 19.

On the primary efficacy endpoint (defined as change from baseline in the MMSE score at Month 24), there was a significantly less cognitive impairment in the galantamine group compared with placebo in the change from baseline in MMSE at Month 24 (-1.41 versus -2.14;  $p < 0.001$ ). On the key secondary efficacy endpoints (defined as change in MMSE at Month 6 and change in DAD score at Month 24), there was significantly greater improvement in change from baseline in MMSE at Month 6 in the galantamine group compared with placebo (mean change of 0.15 versus -0.28;  $p < 0.001$ ) and significantly less impairment in the DAD score at Month 24 in the galantamine group compared to placebo (-8.2 versus -10.8;  $p = 0.002$ ).

On the primary safety endpoint (mortality), there was a total of 89 deaths; 56 (5.5%) deaths in the placebo group and 33 (3.2%) deaths in the galantamine group. This represents a significantly higher rate of death in the placebo group compared with galantamine [hazard ratio and 95% confidence intervals of 0.58 (0.37 – 0.89) ( $p = 0.011$ )].

### ***Alzheimer's disease with cerebrovascular disease (AD+CVD)***

The efficacy and safety of galantamine in subjects with Alzheimer's disease and significant cerebrovascular disease (AD+CVD) was investigated in a double-blind, placebo-controlled study.

There were 282 subjects, 48% of the total study population (N=592), who met criteria for AD+CVD. Although the clinical trial was not powered for subgroup analyses, galantamine-treated subjects experienced a statistically significant improvement, compared to placebo-treated subjects on both primary outcomes [(cognition: ADAS-cog/11 [ $p < 0.001$ ]; global clinical assessment: CIBIC-plus [ $p < 0.001$ ] and on a measure of activities of daily living (DAD [ $p = 0.003$ ])). Overall, the safety and tolerability of galantamine in subjects with AD+CVD was similar to that seen in previous studies of galantamine in Alzheimer's disease. The most frequently reported adverse event in subjects was nausea (19% of galantamine and 11% of placebo subjects). Other events, occurring in >5% of AD+CVD subjects and reported more frequently in the galantamine than the placebo group, were dizziness, vomiting, abdominal pain, diarrhea, and fatigue. The incidence of "cerebrovascular disorders" (e.g., stroke) was higher in the placebo group (placebo, 5/96 [5%] subjects; galantamine, 2/186 [1%] subjects).

Overall, the safety profile in AD+CVD was consistent with that observed in studies of galantamine in subjects with Alzheimer's disease.

### ***Mild cognitive impairment (MCI)***

Two, 2-year controlled trials in subjects with MCI did not meet dual primary efficacy outcomes. Although mortality was low (0.7%), more deaths were initially recorded in subjects randomized to galantamine (13/1026) than to placebo (1/1022), but the incidence of serious adverse events was identical (19%) between treatment groups.

The 24-month intent-to-treat analysis recorded 20 deaths among subjects randomised to placebo compared to 34 deaths recorded among subjects randomised to galantamine (relative risk [95% CI] = 1.70 [1.00, 2.90];  $p = 0.051$ ). Of subjects who died within the protocol-specified period of 30 days of discontinuing double-blind study medication, there were 14 in the galantamine group and 3 in the placebo group (relative risk [95% CI] = 4.08 [1.57, 10.57];  $p = 0.004$ ). Thirteen deaths in the placebo group and 20 deaths in the galantamine group were found to be directly related to adverse events that occurred while the subjects were exposed to double-blind study drug (relative risk [95% CI] = 1.54 (0.78, 3.04);  $p = 0.218$ ).

More placebo-treated than galantamine-treated subjects discontinued prior to death, which may have accounted for the difference in mortality initially recorded. When data retrieved from the large proportion of patients in both treatment groups who discontinued prior to completion of the double-blind period (GAL-COG-3002) were included, a total of 102 deaths were identified, 56 in the galantamine group and 46 in the placebo group (relative risk [95% CI] = 1.24 [0.84, 1.83];  $p = 0.274$ ).

The deaths were due to various causes that were not unexpected in an elderly population, with about half of the deaths in both groups due to vascular causes.

## **Pharmacokinetic Properties**

### **Absorption**

After oral intake of a single dose of 8 mg galantamine as tablets, absorption is rapid, with a peak plasma concentration of  $43 \pm 13$  ng/mL, which is reached after 1.2 hours, and a mean  $AUC_{\infty}$  of

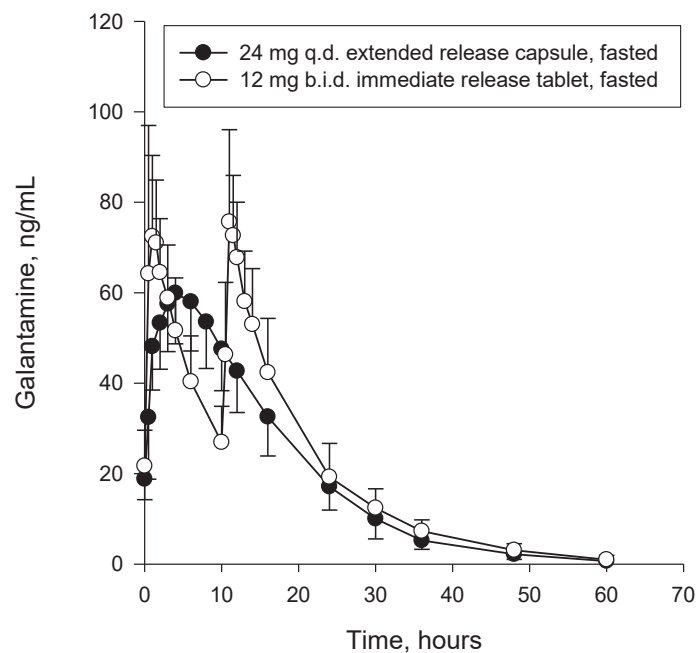
$427 \pm 102$  ng.h/mL. The absolute oral bioavailability of galantamine is 88.5%. Oral intake of galantamine tablets with food slows down its rate of absorption ( $C_{max}$  reduced by about 25%), but does not affect the extent to which it is absorbed (AUC).

After repeated oral dosing of 12 mg galantamine twice a day as tablets, mean trough and peak plasma concentrations fluctuated between 30 and 90 ng/mL. The pharmacokinetics of galantamine are linear in the dose range 4-16 mg twice a day.

### ***Bioavailability of immediate-release versus prolonged-release formulations***

In a steady-state bioavailability study, REMINYL prolonged-release capsules, 24 mg once daily, were shown to be bioequivalent to the 12 mg twice-daily immediate-release tablets with respect to  $AUC_{24h}$  and  $C_{min}$ . The  $C_{max}$  value of the 24 mg once-daily prolonged-release capsule, which is reached after 4.4 hours, was about 24% lower than that of the 12 mg twice-daily immediate-release tablet. Food had no effect on the steady-state bioavailability of the 24 mg prolonged-release capsules. In a dose-proportionality study of REMINYL prolonged-release capsules in healthy elderly and younger adult subjects, steady-state plasma concentrations were achieved within 6 days at all doses (8 mg, 16 mg, and 24 mg) in both age groups. Steady-state pharmacokinetics were dose-proportional within the studied dose range of 8 mg to 24 mg in both age groups.

**Figure 3.** Comparative Linear Plot of Mean Galantamine Plasma Concentration-Time Profiles



### **Distribution**

Galantamine has a moderate volume of distribution (average  $V_{d_{ss}}$  of 175 l).



The plasma protein binding of galantamine is low:  $17.7 \pm 0.8\%$ . In whole blood, galantamine is mainly distributed to blood cells (52.7%) and plasma water (39.0%), whereas the fraction of galantamine bound to plasma proteins is only 8.4%. The blood-to-plasma concentration ratio of galantamine is 1.17.

### Metabolism

Major metabolic pathways were N-oxidation, N-demethylation, O-demethylation, glucuronidation and epimerization. O-demethylation was far more important in extensive metabolizers of CYP2D6. The levels of excretion of total radioactivity in urine and feces were not different between poor and extensive metabolizers. *In vitro* studies confirmed that cytochrome P450 2D6 and 3A4 were the major cytochrome P450 isoenzymes involved in the metabolism of galantamine.

In plasma from poor and extensive metabolizers, unchanged galantamine and its glucuronide accounted for most of the sample radioactivity. In plasma from extensive metabolizers, the glucuronide of O-desmethylgalantamine was also important.

None of the active metabolites of galantamine (norgalantamine, O-desmethylgalantamine and O-desmethyl-norgalantamine) could be detected in their unconjugated form in plasma from poor or extensive metabolizers after single dosing. Norgalantamine was detectable in plasma from patients after multiple dosing, but did not represent more than 10% of the galantamine levels.

### Elimination

Galantamine is a low-clearance drug (plasma clearance of approximately 300 mL/min). The elimination of galantamine is bi-exponential, with a terminal half-life in the order of 7-8 h.

Seven days after a single oral dose of 4 mg  $^3\text{H}$ -galantamine, 90-97% of the radioactivity was recovered in urine and 2.2-6.3% in the feces. After i.v. and oral administration, 18-22% of the dose was excreted as unchanged galantamine in the urine in 24 hours, with a renal clearance of about 65 mL/min, which represents 20-25% of the total plasma clearance.

### Special populations

#### **Renal impairment**

The disposition of galantamine was studied in young subjects with varying degrees of renal function. Elimination of galantamine decreased with decreasing creatinine clearance. Plasma concentrations of galantamine increased in subjects with impaired renal function by 38% in moderate (creatinine clearance = 52-104 mL/min) or 67% in severe renal impairment (creatinine clearance = 9-51 mL/min), compared to age and weight-matched healthy subjects (creatinine clearance =  $\geq 121$  mL/min). A population pharmacokinetic analysis and simulations indicate that no dose-adjustments are needed in Alzheimer patients with renal impairment provided that the creatinine clearance is at least 9 mL/min (see *Dosage and Administration – Special populations*) as the galantamine clearance is lower in the Alzheimer population.

***Hepatic impairment***

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

**Characteristics in patients with Alzheimer’s disease**

Data from clinical trials in patients indicate that the plasma concentrations of galantamine in patients with Alzheimer’s disease are 30-40% higher than in healthy young subjects.

**NON-CLINICAL INFORMATION**

All other preclinical safety data relevant to the prescriber have been included in the appropriate sections.

**PHARMACEUTICAL INFORMATION**

**List of Excipients**

**Prolonged-release capsules**

Diethyl phthalate

Ethylcellulose

Gelatin

Hypromellose

Macrogol

Maize starch

Red ferric oxide (E172) (*16 mg capsule*)

Sucrose

Titanium dioxide (E171)

**Incompatibilities**

Not applicable.

**Shelf Life**

See expiry date on the outer pack.

## **Storage Conditions**

*REMINYL prolonged release capsules:* Store between 15°C and 30°C.

Keep out of the sight and reach of children.

## **Nature and Contents of Container**

### **Capsules**

The capsules are packaged in a PVC-PE-PVDC/Alu blister that hold 7 capsules, 4 blisters. Blisters are packed in a cardboard box.

Available pack sizes: 8 mg 28 capsules and 16 mg 28 capsules.

## **MANUFACTURED BY**

Janssen-Cilag SpA., Latina, Italy

## **MARKETING AUTHORIZATION NUMBER**

REMINYL prolonged release capsule 8 mg: 1C 114/48 (N)

REMINYL prolonged release capsule 16 mg: 1C 115/48 (N)

## **DATE OF AUTHORIZATION**

REMINYL prolonged release capsule 8 mg: 3 October 2006

REMINYL prolonged release capsule 16 mg: 3 October 2006

## **DATE OF REVISION OF THE TEXT**

20 April 2023 (CCDS v. 23 October 2020)

## **Warning**

This drug should be prescribed by neurologist, psychologist, or physician in geriatric care unit.

## **Imported by**

Janssen-Cilag Ltd., Bangkok, Thailand

To report Suspected Adverse Reactions, please contact us at [aepqcjacth@its.jnj.com](mailto:aepqcjacth@its.jnj.com)

For any product information, please contact us at [medinfosea@its.jnj.com](mailto:medinfosea@its.jnj.com)