G-11245 衛署藥製字第 055939 號

# 拾憶®膜衣錠 10 毫克

## Exmem® F. C. Tablets 10 mg

網號：E171

**成分**：Each F. C. Tablet contains：Memantine hydrochloride……10 mg

**適應症：**治療中重度及重度之阿茲海默症。

**用法用量：**本藥須由醫師處方使用。

**劑量：**

**成人**：每日最大劑量為 20 毫克，為了降低副作用的風險，前三個星期應以每個禮拜 5 毫克往上增加以達維持劑量，如下：第一個星期每天 5 毫克(早上半顆)，第二個星期每天 10 毫克(一天兩次，每次半顆)，第三個星期建議每天 15 毫克(早上一顆，下午半顆)，第四個星期起，維持劑量建議為每天 20 毫克(一天兩次，一次一顆)。

**老年人**：根據臨床研究顯示，65 歲以上老人之建議劑量為每天 20 毫克(一天兩次，一次一顆)，如上所述。

**孩童及青少年**(小於 18 歲)：Memantine 用於兒童和青少年之安全性及有效性尚未被建立。

**腎功能受損者**：**(依文獻記載)**腎功能正常或輕微腎功能受損患者(血清肌酸酐濃度達 130μmol/l)，不須降低劑量。中度腎功能受損患者(肌酸酐清除率 40~60 ml/min/ 1.73 m²)之劑量應降低為每日 10 毫克。並無嚴重腎功能減低患者之資料。(參考特別警語及藥物動力學特性)

**肝功能受損者**：**(依文獻記載)**無 memantine 用於肝功能受損患者之資料。(參考藥物動力學特性、藥物動力學性質)

**用法：**治療應由具診斷及治療阿茲海默型失智症經驗之醫師執行及監督。若有照護者可按時監督病人服藥始可給與治療，且應依現行準則診斷。本品可與食物併服或單獨服用。

**禁忌症**：**(依文獻記載)** 對主成分或其它賦形劑會產生高度過敏反應者。

**特別警語及注意事項**：**(依文獻記載)**

無嚴重腎功能受損病人使用資料(肌酸酐清除率 < 9 ml/min/1.73m²)，因此不建議使用(參考用法用量)。依據其藥理性質及單一案例報告，癲癇患者應小心使用。

應避免和 N-methyl-D-aspartate(NMDA)-antagonists 如 amantadine，ketamine 或 dextromethorphan 併用，這些化合物與 memantine 作用於相同的受器系統，因此副作用反應(主要和中樞神經相關)可能更為頻繁或強烈(參考交互作用)。

某些因素可能會使尿液酸鹼值上升(參考藥物動力學特性"排除")，需要小心監測病人。這些因素包含飲食習慣徹底改變，如肉食者改為素食者或大量飲用鹼性胃液。此外，腎小管酸中毒(RTA)或由 Proteus bacteria 引起之嚴重尿道感染也可能導致尿液酸鹼值升高。

於大部分的臨床試驗中，排除最近患有心肌梗塞、非代償性鬱血性心衰竭(NYHAIII-IV)和高血壓未控制之患者，試驗結果得到的資料有限且帶有這些情況的病人應小心監測。

**交互作用**：**(依文獻記載)**

由於 memantine 的藥理活性和作用機轉，可能發生下列交互作用；

.併用 NMDA-antagonist 如 memantine，會增加 L-dopa, dopaminergic agonists, 和 anticholinergics 的作用，而 barbiturates 和 neuroleptics 的作用則被降低。Memantine 和 antispasmodic agents, dantrolene 或 baclofen 併用，會改變其作用，因此需要調整劑量。

.由於藥毒性精神病症的風險，memantine 應避免和 amantadine 併用，兩者的化合物在化學結構上和 NMDA-antagonist 相關，ketamine 和 dextromethorphan 亦如此(參考特別警語及注意事項)。已有一關於 memantine 和 phenytoin 併用可能產生危險的案例報告。

.其他藥物如 cimetidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine 和 nicotine 使用和 amantadine 相同的腎陽離子運輸系統(renal cationic transport system)，亦可能和 memantine 產生交互作用而導致血中濃度升高的潛在危險。

.當 memantine 或其他藥物和 hydrochlorothiazide (HCT)併用時，可能會降低 HCT 的排除。

Memantine 在體外試驗中顯示不會抑制 CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A、含 monooxygenase 之核黃素、epoxide hydrolase 和硫酸化的作用。

**懷孕與授乳**：**(依文獻記載)**

**懷孕**：無 memantine 用於孕婦之臨床資料。動物試驗指出，暴露於和人體一致或稍高的濃度下，會減緩子宮內生長(參考臨床前安全性資料)。使用於人體之潛在性風險未知，除非明確需要，否則 memantine 不應用於孕婦。

**授乳**：並未知 memantine 是否會排泄至乳汁，但考慮到本品的親脂性，此情況可能發生。因此服用 memantine 之婦女不應授乳。

**駕駛和機械操作能力之影響**：**(依文獻記載)** 中重度至重度阿茲海默症通常會使駕車能力和機械操作能力受損；此外，memantine 可能改變反應力，應提醒出院病人駕車或操作機械時需特別小心。

**副作用**：**(依文獻記載)**

在中重度及重度痴呆症的臨床試驗中，副作用總發生率和安慰組並無差異，其副作用嚴重度通常為輕微到中度。

下列表格為此試驗中觀察到最頻繁( > 4% for memantine)之副作用概述(不考慮因果關係)：

| 選用 (WHO ART) | Memantine n=299 | Placebo n=288 | 選用 (WHO ART) | Memantine n=299 | Placebo n=288 |
|---|---|---|---|---|---|
| 激　動 | 27 (9.0 %) | 50 (17.4 %) | 頭　痛 | 15 (5.0 %) | 9 (3.1 %) |
| 外　傷 | 20 (6.7 %) | 20 (6.9 %) | 幻　覺 | 15 (5.0 %) | 6 (2.1 %) |
| 尿失禁 | 17 (5.7 %) | 21 (7.3 %) | 跌　倒 | 14 (4.7 %) | 14 (4.9 %) |
| 下　痢 | 16 (5.4 %) | 14 (4.9 %) | 便　秘 | 12 (4.0 %) | 13 (4.5 %) |
| 失　眠 | 16 (5.4 %) | 14 (4.9 %) | 咳　嗽 | 12 (4.0 %) | 17 (5.9%) |
| 暈　眩 | 15 (5.0 %) | 8 (2.8 %) | | | |

服用 memantine 和安慰劑之病人的常見副作用(1 ~ 10%且較安慰組頻繁)比率各為：幻覺(2.0 v.s. 0.7%)、困惑(1.3 v.s. 0.3%)、暈眩(1.7 v.s. 1.0%)、頭痛(1.7 v.s. 1.4%)、疲倦(1.0 v.s. 0.3%)。

罕見副作用(0.1~1%且較安慰組頻繁)為焦慮、肌肉張力不全(肌肉強度增加)、嘔吐、膀胱炎及性慾增加。

**過量**：**(依文獻記載)** 在一過量自殺性案例中，病人服用達 400 毫克之 memantine，其作用於中樞神經系統(如：不安、精神異常、視覺上的幻覺、前痙攣 proconvulsiveness、嗜睡、木僵、無意識)產生之症狀已被緩解，且無永久性後遺症。服用過量之治療應以緩解症狀為主。

**藥理作用 (依文獻記載)**

**藥效動力學性質 (依文獻記載)**

**藥物分類**：抗失智劑，ATC-code: N06DX01。

有更多的證據顯示：麩胺酸性神經傳導(glutamatergic neurotransmission)的官能障礙，尤其在 NMDA 受器體過度刺激時，會促成神經退化性失智症的症狀表現及疾病進展。Memantine 為一電位調控型、中度親和力、非競爭性之 NMDA 受器拮抗劑，可阻斷因麩胺酸(glutamate)強度升高作用造成之神經障礙。

**臨床研究：**一患有中重度至重度阿茲海默症病人(MMSE，簡易智能測驗總分為 3~14 分)之臨床試驗顯示：在超過六個月的治療期間，memantine 的療效優於安慰劑。在一多中心、雙盲、隨機、安慰組試驗中，共有 252 個出院病人(33%為男性，67%為女性，平均年齡 76 歲)，試驗劑量為 memantine 10 毫克，一天二次。主要結果參數包含球狀區域(使用 Clinicians Interview-Based Impression of Change，CIBIC-Plus)及功能性區域(使用 Activities of Daily Living Inventory，ADCS-ADLsev)之評估；認知則為次要指標點(secondary endpoint)，使用 Severe Impairment Battery (SIB)評估。這些區域的結果顯示 memantine 之療效優於安慰劑(CIBIC-Plus：p=0.025；ADCS-ADLsev：p= 0.003；SIB：p=0.002)六個月後，個別反應者(預期反應之定義為在兩個功能區有穩定現象或改善者)的比率為 memantine：placebo=29%：10% (p= 0.0004)；於三個標準(反應之定義為在所有三個區域：認知、功能和球狀區有穩定現象或改善者)的比率則為 memantine：placebo=11%：6% (p= 0.17)。

**藥物動力學特性 (依文獻記載)**

**吸收：**Memantine 的生體可用率近乎 100%，tmax 為 3 至 8 小時，食物不會影響 memantine 的吸收。

**線性：**從一健康受試者的研究中，已證明 10~40 毫克的劑量範圍內為線性藥物動力學。

**分佈：**每日 memantine 20 毫克達成之穩定狀態血中濃度範圍為 70~150ng/ml (0.5~1μmol)，個體差異很大。當每日劑量為 5~30 毫克時，平均 CSF/serum =0.52，擬似分佈體積約為 10 l/kg，約 45%的 memantine 和血漿蛋白結合。

**生物轉換：**於人體中，80%之 memantine 相關物質為原型藥物，主要代謝物為 N-3,5-dimethyl-gludantan，為 4-和 6-hydroxy-memantine 之異構混合物及 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantane。這些代謝物無拮抗 NMDA 之活性，體外試驗亦無偵測到 cytochrome P450 催化此代謝反應。

一研究指出，口服投與 14C-memantine，20 天之內可回收 84%的藥量，99%以上則由腎臟排除。

**排除：**Memantine 以單指數方式排除，其最終半衰期(terminal half-life)為 60~100 小時。腎功能正常之受試者，全身清除率(Cl tot)為 170ml/min/1.73m²，部分之總腎臟清除率則來自於腎小管分泌作用。腎功能亦包括腎小管再吸收作用，可能經由陽離子運輸蛋白傳達。於鹼性尿液狀態下，memantine 之腎排除率會因 pH 值升高(7~9)而降低(參考特別警語及注意事項)。尿液鹼化可能由飲食習慣徹底改變，如肉食者改為素食者，或大量飲用鹼性胃液所導致。

**特殊病人族群：**在腎功能正常及降低之老年受試者(肌酸酐清除率為 50~100 ml/min/1.73 m²)，觀察到肌酸酐清除率和 memantine 之總腎臟清率有顯著關聯性(參考用法用量)。肝臟疾病對 memantine 之藥物動力學的影響尚未被研究，由於 memantine 僅少量由肝臟代謝，且其代謝物無拮抗 NMDA 之活性，因此對於輕微至中度肝臟受損者，並無預期藥物動力學有臨床顯著的改變。

**藥物動力學和藥效學之關聯性：**在每日服用 memantine 20 毫克的劑量下，於腦脊髓液(CSF)之濃度恰符合 memantine 之 ki 值(ki 為抑制常數)，ki 值於人體前腦皮層為 0.5μmol。

**臨床前安全性資料：**短期大鼠試驗中，memantine 如同其他的 NMDA 拮抗劑，在給予導致高倍數於臨床治療的血中濃度之劑量下，會造成神經性空泡和壞死(Olney lesions)。但運動失調和其他臨床前徵兆之產生會早於空泡和壞死。由於此作用未在齧齒目動物及非齧齒目動物之長期試驗觀察到，因此臨床相關性無法得知。動物重覆劑量毒性試驗中，觀察到齧齒目動物及狗的眼睛毒性不一致，但在猴子則無。於 memantine 之臨床試驗，以特殊眼底鏡檢查並無顯示出任何視覺上的改變。由於 memantine 蓄積於溶小體，因此在齧齒目動物觀察到肺部巨噬細胞的磷脂症。其他具 cationic amphiphilic properties 的藥物，亦有此結果。此蓄積作用可能和肺部之空泡狀態有關係，但此作用僅在高劑量時於齧齒目動物觀察到，臨床相關性則未知。標準分析中並未觀察到 memantine 有基因毒性。在小鼠和大鼠之終生試驗中，無任何致癌性證據。即使在母體產生毒性的劑量下，memantine 於大鼠和兔子亦無致畸胎性，且無觀察到和生育力相關的副作用。但與人類相同或稍高的暴露濃度下，於大鼠體內觀察到胎兒生長遲緩的現象。

**配伍禁忌：**無

**儲存條件：**於 30℃以下儲存。

**包裝：**4 ~ 1000 錠塑膠瓶裝，鋁箔盒裝。

中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號　A