

拾億® 膜衣錠 10 毫克

Exmem® F. C. Tablets 10 mg

編號: 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(早上一次, 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 130 μmol/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(NYHA III-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駛能力和機械操作能力受損; 此外, memantine 可能改變反應力, 應提醒出院病人駕駛或操作機械時需特別小心。

副作用: (依文獻記載)

在中重度及重度癱瘓症的臨床試驗中, 副作用總發生率和安慰劑並無差異, 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%且較安慰劑頻繁)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%且較安慰劑頻繁)為焦慮、肌肉張力不全(肌肉強度增加)、嘔吐、膀胱炎及性欲增加。

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、前庭攣 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: 羧胺酸性神經傳導(glutamatergic neurotransmission)的官能障礙, 尤其在 NMDA 受器過度刺激時, 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, 可阻斷因羧胺酸(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、安慰劑試驗中, 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 (0.5~1 μmol), 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: 在人體中, 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 之總腎臟清除率有顯著關聯性(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, 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 0.5 μmol。

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, 因此臨床前相關性無法得知。動物重複劑量毒性試驗中, 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, 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°C 以下儲存。

包裝: 4 ~ 1000 錠塑膠瓶裝, 鋁箔盒裝。

賦形劑:

Silicon dioxide (Aerosil 200 uncompresssed), Microcrystalline cellulose (Avicel 102), Dibasic calcium phosphate anhydrous, Ludipress、Micronized Talc、Magnesium stearate、Eudragit L30D、Polydextrose、Titanium dioxide、Hyppromellose 2910, 3cp、Hyppromellose 2910, 6cp、Triacetin、Hydroxy propyl methyl cellulose 2910、Macrogol 8000/Polyethylene glycol 8000、HPMC 6cps、Water purified(不殘留於最終產品)、Alcohol 95%(不殘留於最終產品)

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: 新竹縣新豐鄉子口 182-1 號 ©