

益美憶膜衣錠 10毫克

EVY F.C. TABLETS 10mg

衛署藥製字第051729號 (GMP G-10794)

1. 藥品名稱：Evy F.C. Tablets 10mg

2. 藥品形狀：白色、橢圓形、雙凸、雙面具中刻剝痕之膜衣錠，一面左側有Evy、右側有10的凹刻，另一面為空白。

3. 成分及含量：每錠含：Memantine HCl.....10mg

【賦形劑】Crocarmellose Sodium、Hydroxypropyl Methylcellulose 606、Lactose Hydrate、Magnesium Stearate、Microcrystalline Cellulose101、Microcrystalline Cellulose102、Polyethylene Glycol 6000、Silicon Dioxide、Sodium Lauryl Sulfate、Talc

4. 臨床資訊：（依文獻記載）

4.1 適應症：治療中重度至重度之阿茲海默症。

4.2 用法用量：

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：

腎功能正常或輕微腎功能受損患者（血清肌酸酐濃度達 $130 \mu\text{mol/l}$ ），不須降低劑量。中度腎功能受損患者（肌酸酐清除率 $40\text{--}60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）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4.4節及5.2節）

肝功能受損者：

無memantine用於肝功能受損患者之資料（參考5.2節）

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。

4.3 禁忌症

對主成分或其它賦形劑會產生高度過敏反應者。

4.4 特別警語和注意事項（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 $<9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ），因此不建議使用（參考4.2節）。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4.5節）。

某些因素可能會使尿液酸鹼值上升（參考5.2節—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（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。

4.5 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4.4節）。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。

4.6 懷孕及授乳（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5.3節）。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。

4.7 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。

4.8 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）：

選用詞 (WHO ART)	Memantine n=299	Placebo n=288
激動	27(9.0%)	50(17.4%)
外傷	20(6.7%)	20(6.9%)
尿失禁	17(5.7%)	21(7.3%)
下痢	16(5.4%)	14(4.9%)
失眠	16(5.4%)	14(4.9%)
暈眩	15(5.0%)	8(2.8%)
頭痛	15(5.0%)	9(3.1%)
幻覺	15(5.0%)	6(2.1%)
跌倒	14(4.7%)	14(4.9%)
便秘	12(4.0%)	13(4.5%)
咳嗽	12(4.0%)	17(5.9%)

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。

4.9 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、前癲攣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。

4.10 呼吸困難，昏厥（喪失知覺），自殺傾向，食慾降低（營養不良），跌倒，躁症症狀（狂躁，輕微躁狂），眩暈等。

5. 藥理作用（依文獻記載）

5.1 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、功能和球狀區域有穩定現象或改善者）的比率則為memantine：placebo = 11%：6%（p=0.17）。

5.2 藥物動力學特性（依文獻記載）

吸收

Memantine的生體可用率近乎100%， t_{max} 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，已證明於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70~150 ng/ml (0.5-1 μ mol)，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 14 C-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（CI tot）為170 ml/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4.4節）。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/1.73m²），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4.2節）。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（依文獻記載）

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 k_i 值（ k_i 為抑制常數）， k_i 值於人體前腦皮層為0.5 μ mol。

5.3 臨床前安全性資料（依文獻記載）

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

貯存特別注意事項：

1. 本藥應置於小兒伸手不及處，以免誤食，造成危險。
2. 本藥應貯存於室溫（25℃以下），避光防潮之緊密容器。
3. 請依外包裝標示，於有效期限內使用完畢。

【包裝】4 — 1000錠 塑膠瓶裝及鋁箔盒裝。



委託者：鼎泰藥品股份有限公司
聯絡處：高雄市左營區大順一路91號12樓之5

製造廠：PIC/S GMP 強生化學製藥廠股份有限公司
廠址：新北市三重區三和路四段77、79號

Code No. : L-46