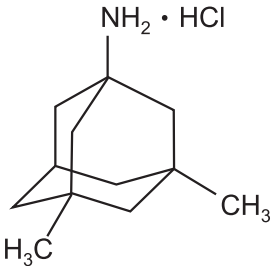


“晟德” 美憶內服液劑
Memary Oral Solution

2毫克/毫升
"Center" 2mg/ml

GMP
衛署藥製字第 056707 號
G-11388

主 成 份：每毫升(ml)含有
Memantine hydrochloride.....2mg
本品(memantine hydrochloride)為口服活性NMDA接受體拮抗劑。
Memantine hydrochloride的化學名為1-amino-3,5-dimethyladamantane hydrochloride，其結構式如下：



Memantine HCl的分子式為C₁₂H₂₁N · HCl，分子量為215.76，為白色至米白色粉末，可溶於水中。

適 應 症：
治療中重度及重度阿滋海默症。

用法用量：本藥須由醫師處方使用
依據對照性臨床試驗結果，本品有效劑量為每日20毫克。
本品建議起始劑量為每日5毫克一次。建議目標劑量為每日20毫克。
建議每次的增加劑量為5毫克，逐漸增加至每日10毫克(每日服用5毫克兩次)、每日15毫克(每日分別服用5毫克與10毫克各一次)及每日20毫克(每日服用10毫克兩次)。建議增加劑量的時間間隔最少為一週。
本品與食物併服或單獨服用皆可。

特殊族群劑量
重度腎功能不全病患之建議目標劑量為每日服用5毫克兩次(根據Cockcroft-Gault公式，其creatinine clearance為5 - 29 mL/min者)。
男性：CLcr = [140-age (years)] · Weight (kg)/[72 · serum creatinine (mg/dL)]
女性：CLcr = 0.85 · [140-age (years)] · Weight (kg)/[72 · serum creatinine (mg/dL)]

臨床藥理學：

1. 藥物效力學特性
阿滋海默症的症狀被假設是由於中樞神經系統N-methyl-D-aspartate (NMDA)接受體持續地受到興奮性amino acid glutamate活化所導致。假設上，memantine以其對NMDA接受體(開放性通道)低度至中度的非競爭性親和力的拮抗劑特性，與NMDA接受體操控的陽離子通道優先結合以發揮它的治療效果。目前尚無證據顯示memantine可預防或延緩阿滋海默症病人的神經退化。
Memantine對GABA、benzodiazepine、dopamine、adrenergic、histamine和glycine的接受體以及與電位相關的鈣離子、鈉離子或鉀離子通道的親和力很低或甚至可忽略。Memantine對5HT₃接受體具拮抗作用，其強度與對NMDA接受體的拮抗強度相近；並能以1/6~1/10的強度阻斷nicotinic acetylcholine接受體。
體外試驗顯示，memantine不影響donepezil、galantamine或tacrine對acetylcholinesterase的可逆性抑制作用。

2. 藥物動力學特性
Memary oral solution 2mg/ml “Center” 經衛生署核准執行藥品生體相等性試驗，其試驗結果達藥品生體相等性，對照品為Namenda® oral solution 2mg/ml “Forest”，此試驗共收納24位健康男性受試者(可評估為21位)，年齡介於20到40歲之間，以隨機、交叉的方式單一劑量投與，所得的試驗結果顯示：Memantine口服後吸收良好，且在治療劑量範圍具有線性藥物動力學特性。主要以未經改變的原型藥由尿液排出。
服藥後其平均最高血中濃度(C_{max})為12.297 ng/ml；達到最高血中濃度平均時間(T_{max})為5.08小時；平均曲線下面積為(AUC_{0-∞})為815.974(ng/ml)*hr；終端排除半衰期(T_{1/2})為55.369小時。

Memory Oral Solution “Center” 藥物動力學試驗結果參數一覽表					
Endpoint (LS mean) N=21 for all parameters	Memory Oral Solution “Center”	Namenda® Oral Solution “Forest”	Bound of 90% C.I. of (T / R)		
			Mean	Lower	Upper
C _{max} (ng/ml)	12.297	11.891	1.034	0.978	1.09
AUC _{0-∞} † ((ng/ml)*hr)	815.974	780.216	1.046	0.997	1.095
AUC _{0-∞} † ((ng/ml)*hr)	860.49	827.26	1.04	0.989	1.091
T _{max} (hr)	5.08	4.92	1.031	0.831	1.232
T _{1/2} (hr)	55.369	57.37	0.965	0.87	1.06
MRT(hr)	81.462	81.157	1.004	0.955	1.052

* The LS mean (adjust mean) was estimated by ANOVA

3. 吸收與分佈
Memantine口服後被廣泛吸收，並於3~7小時後達到最高濃度。食物對memantine的吸收沒有影響。
Memantine的平均分佈體積為9-11L/kg，血漿蛋白質結合率低(45%)。

4. 代謝與排除
部分Memantine經肝臟代謝。服用的藥中約有48%以原型態於尿液中排除；其餘大部分被轉化為三種具微弱NMDA接受體拮抗活性的極性代謝物：N-glucuronide conjugate、6-hydroxy memantine及1-nitroso-deaminated memantine。服用劑量中，總共有74%以原型藥及N-glucuronide conjugate的型態排出。肝臟微粒體CYP450酵素系統在memantine的代謝中並未扮演重要角色。Memantine的排除半衰期約為60~80小時。關於腎清除部分，則包含腎小管的主動分泌，並由取決於pH 值的腎小管再吸收作用調節。

5. 特殊族群

(1) 腎功能不全：
Memantine的藥物動力學特性，藉由下列單次口服20毫克memantine HCl的8位輕度腎功能不全者(creatinine clearance, CLcr >50-80mL/min)、8位中度腎功能不全者(CLcr 30-49mL/min)、7位重度腎功能不全者(CLcr 5 - 29 mL/min)與8位健康受試者(CLcr > 80 mL/min)來評估(儘量選擇與腎功能不全者的年齡、體重與性別相符者)。與健康受試者比較，其平均AUC_{0-∞}隨著輕度、中度及重度腎功能不全而依序增加了4%、60%、115%；排除半衰期隨著輕度、中度及重度腎功能不全而依序增加了18%、41%及95%。
輕度與中度腎功能不全病患不須調整劑量，但重度腎功能不全病患則須降低劑量。(詳情請見用法用量)

(2) 肝功能不全：
Memantine的藥物動力學特性，藉由下列單次口服20 毫克的8位中度肝功能不全者(Child-Pugh Class B, score 7-9)以及8位年齡、性別、體重與肝功能不全者相符的健康受試者來評估。就Cmax與AUC來說，memantine於中度肝功能不全者的暴露量與健康受試者相當。然而，中度肝功能不全者的排除半衰期比健康受試者多16%。
輕度與中度肝功能不全病患不需調整劑量。重度肝功能不全病患服用memantine時應特別小心，因為目前還沒有memantine於該族群上的藥物動力學評估。

(3) 老人：
本品於年輕人與老年人的藥物動力學特性是相似的。

(4) 性別：
每日服用兩次本品20毫克的試驗中指出，女性的暴露量比男性多45%。但將體重因素也納入考量後，暴露量則沒有差異。

6. 藥物交互作用

(1) 微粒體酵素的受質：
體外研究指出，達到療效濃度時，memantine不會誘導cytochrome P450酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1及CYP3A4/5。除此之外，體外研究顯示memantine對CYP450酵素CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1及CYP3A4僅具有極微的抑制作用。這些資料顯示memantine與經由這些酵素代謝的藥物無藥動學上的交互作用。

(2) 微粒體酵素的抑制劑：
由於memantine只進行極微小的代謝作用，大部分以原型態於尿液中排泄，因此memantine不太可能會與抑制CYP450酵素的藥物交互作用。本品與AchE抑制劑donepezil HCl併服不影響彼此間的藥物動力學特性。

(3) 經由腎機轉排除的藥物：
部分memantine以腎小管分泌排除。體內研究顯示，利尿劑hydrochlorothiazide / triamterene (HCTZ/TA)的多次劑量投與不影響memantine於穩定態時的AUC。Memantine不影響TA的生體可用率，但會使HCTZ的AUC與Cmax減少約20%。Memantine與抗血糖藥Glucovance® (glyburide與metformin HCl)的併服不影響memantine、metformin與glyburide的藥物動力學特性。Memantine不影響Glucovance®的降血糖效用，顯示不具有藥效學上的交互作用。

(4) 使尿液呈鹼性的藥物：
在尿液pH值為8的鹼性條件下，memantine的清除率會降低約80%。因此，當尿液的pH值呈鹼性時可能會導致藥物的蓄積，並增加副作用發生的可能性。因此，鹼化尿液的藥物(如：碳酸酐酶抑制劑、碳酸氫鈉)便很有可能會降低memantine的腎清除率。

(5) 血漿蛋白質結合率高的藥物：
由於memantine的血漿蛋白質結合率低(45%)，因此本品與血漿蛋白質結合率高的藥物(如：warfarin與digoxin)交互作用的可能性很低。

禁 忌：
已知對memantine hydrochloride或本品配方中任何成分過敏的病人禁止使用。

警 語：
1. 給病患與照顧者的資訊
應指導照顧者建議的給藥方式(劑量大於5毫克時，每日須分二次服用)及逐步增加劑量的方法(增加劑量的時間間隔最少為一週)。

2. 神經學狀況
癲癇發作：本品尚未在癲癇病患身上進行全面性的評估。在memantine的臨床試驗中，接受本品治療的病患癲癇發作率為0.2%，而服用安慰劑的病患癲癇發作率為0.5%。

3. 生殖泌尿學狀況
在尿液pH值上升的情況下，可能會減少memantine經由尿液的排除率，因而造成memantine血中濃度的升高。

4. 特殊族群
(1) 肝功能不全：
部分本品進行肝臟代謝，約48%的服用劑量以原型態從尿液中排出，或以原型態與N-glucuronide conjugate加總起來約74%的型態排泄於尿液中。輕度或中度的肝功能不全者不需調整劑量，但重度肝功能不全者使用本品時要小心。

(2) 腎功能不全：
輕度或中度腎功能不全者不需調整劑量。重度腎功能不全者則建議降低劑量。(詳情請見臨床藥理學與用法用量)

5. 藥物交互作用：
(1) N-methyl-D-aspartate (NMDA) 拮抗劑：
目前尚無本品與其它NMDA拮抗劑(amantadine、ketamine與dextromethorphan)併用的全面性評估，因此使用該併用方式時應謹慎小心。

(2) 本品對微粒體酵素受質的影響：
體外研究顯示，memantine對CYP450酵素(CYP1A2、-2A6、-2C9、-2D6、-2E1、-3A4)僅具有極微的抑制作用。此外，體外研究顯示，達到療效濃度時，memantine不會誘導 Cytochrome450酵 素 CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1及 CYP3A4/5。因此Memantine與經由這些酵素代謝的藥物無藥動學上的交互作用。

(3) 微粒體酵素的抑制劑及／或受質對本品造成的影響：
Memantine主要經由腎臟排除，因此CYP450系統的受質及／或抑制劑不太會影響memantine的代謝作用。

(4) Acetylcholinesterase (AChE) 抑制劑：
本品與AChE抑制劑donepezil HCl的併用不影響彼此的藥物動力學特性。在一為期24週的對照性臨床試驗中，觀察到memantine及donepezil併服與單獨服用donepezil的中度至重度阿滋海默症患者，其不良反應發生率是相當的。

(5) 經由腎機轉排除的藥物：
部分memantine經由腎小管分泌排除，因此若併用使用相同腎臟陽離子系統的藥物，如hydrochlorothiazide (HCTZ)、triamterene (TA)、metformin、cimetidine、ranitidine、quinidine及nicotine，即有可能影響到彼此的血漿濃度。然而，本品與HCTZ/TA併服不影響memantine及TA的生體可用率，而HCTZ僅降低20%。此外，memantine與抗血糖藥Glucovance® (glyburide與metformin HCl)併服不影響memantine、metformin及glyburide的藥物動力學特性。另外，memantine不影響Glucovance®的降血糖效用。

(6) 使尿液呈鹼性的藥物：
在尿液pH值為8的鹼性條件下，memantine的清除率會降低約80%。因此，當尿液的pH值呈鹼性時可能會導致藥物的積聚，並增加副作用發生的可能性。尿液pH值會因為食物、藥物(如：碳酸酐酶抑制劑、碳酸氫鈉)及病患的臨床狀況(如：腎小管酸中毒或重度泌尿道感染)而改變。因此，在這些狀況下應小心使用memantine。

6. 致癌性、致突變性與生殖力的損害：
在一口服劑量達40mg/kg/day (以體表面積為計算基礎，為人類最大建議劑量的10倍)，為期113週的小鼠研究中，顯示本品不具致癌性。在另一口服劑量達40mg/kg/day，為期71週，與接續著口服劑量20mg/kg/day直到第128週(以體表面積為計算基礎，分別為人類最大建議劑量的20倍與10倍)的大鼠研究中，同樣也顯示本品並不具有致癌性。
在體外S.typhimurium或E.coli細菌逆轉突變分析法、體外人類淋巴球染色體錯位試驗、體內大鼠細胞遺傳染色體損害試驗，與體內小鼠微核體分析中，都未發現memantine具致突變性的證據。但使用中國倉鼠V79基因做體外突變測試法時，結果卻是模稜兩可的。
從雌鼠交配前14天開始，持續給予口服達18mg/kg/day (以體表面積為計算基礎，為人類最大建議劑量的9倍)的劑量，直到整個懷孕與哺乳的過程，或從雄鼠交配前60天持續給予本藥的大鼠實驗中，顯示生殖能力並不會因此而受損。

7. 懷孕：
懷孕使用分級B
在胎兒器官生成時期，給予懷孕大鼠與懷孕兔子口服memantine，直到本次試驗的最高劑量(大鼠：18mg/kg/day，兔子：30mg/kg/day，以體表面積為計算基礎，分別為人類最大建議劑量的9倍與30倍)都不會造成畸形。
在一個從交配前持續給予口服劑量18mg/kg/day到產後的大鼠實驗中，發現memantine會造成輕微的母體毒性、胎兒體重減輕及使頸椎無骨化的情形增加。在另一給予相同劑量，從懷孕的第15天持續到產後的大鼠實驗中，也發現memantine會造成輕微的母體毒性與胎兒

體重減輕的情形。不會發生這些作用的劑量為6mg/kg，以體表面積為計算基礎為人類最大建議劑量的3倍。

目前memantine於懷孕婦女尚無適當且控制良好的研究試驗。因此，唯有在memantine的潛在效益大於對胎兒可能造成的危害時，才可於懷孕過程中使用。

8. 哺乳：

目前尚不清楚memantine是否會分泌至人類的乳汁中。由於許多藥都會分泌至人類乳汁中，因此memantine投與於哺乳中的婦女時，必須謹慎地使用。

9. 小兒：

目前尚無適當且控制良好的研究試驗可證實，memantine治療兒童身上發生的任何疾病之安全性與有效性。

副 作 用：

本章所述的經驗，源自於阿滋海默症與血管型失智症病患的研究。

1. 導致停藥的不良反應：

在安慰劑對照試驗中，每日服用劑量達20mg因不良反應而停藥的memantine組病患比率與安慰劑組相當。在memantine組的治療中，因單一不良反應而停藥的病患比率不到1%，其比率也沒有比安慰劑組高。

2. 對照試驗中報告的不良反應：

本品(memantine hydrochloride)試驗所報告的不良反應，是藉由嚴密監控下慎重篩選出來的病患所反映出來的經驗。這些發生率的估算可能會因為與本試驗所設定的條件、報告的行為與接受治療的病患類型不同，而無法一體適用於實際應用或其他臨床試驗。表1所列的治療初期徵象與症狀，在安慰劑對照性失智症試驗中的memantine組都至少有2%的發生率，且發生率皆高於安慰劑組。沒有發生率5%以上且memantine組同時為其兩倍發生率的不良反應。

表1：對照性臨床試驗中，memantine組發生率2%以上，且發生率高於安慰劑組之不良反應報告

身體系統 不良反應	安慰劑 (N=922) %	memantine (N=940) %
全身性		
疲倦	1	2
疼痛	1	3
心血管系統		
高血壓	2	4
中樞及周邊神經系統		
暈眩	5	7
頭痛	3	6
腸胃系統		
便秘	3	5
嘔吐	2	3
肌肉骨骼系統		
背痛	2	3
精神疾病		
精神混亂	5	6
嗜睡	2	3
幻覺	2	3
呼吸系統		
咳嗽	3	4
呼吸困難	1	2

Memantine組發生率2%以上，且比安慰劑組發生率高或相當的其他不良反應有：躁動、跌倒、受傷、尿失禁、腹瀉、支氣管炎、失眠、泌尿道感染、類流感症狀、步態異常、沮喪、上呼吸道感染、焦慮、週邊水腫、噁心、厭食及關節痛。
中度至重度阿滋海默症病患不良反應的整體輪廓及單一不良反應的發生率，與整體失智症病患族群的輪廓與發生率沒有不同。

3. 生命徵象變化：

比較memantine組與安慰劑組 (1)與基線比較的生命徵象(脈搏、收縮壓、舒張壓及體重)變化平均值及 (2)上述生命徵象較基線發生具臨床重要意義變化之發生率。服用memantine患者並未發生具臨床重要意義的生命徵象的改變。比較服用memantine與安慰劑老年人仰臥與站立時的生命徵象數值顯示，memantine的治療與姿態性變化無關。

4. 實驗室檢驗變化：

比較memantine組與安慰劑組 (1)與基線比較，數種血清化學、血液學及尿液分析指數變化平均值及 (2)上述指數較基線發生具臨床重要意義變化之發生率。這些分析結果顯示，memantine的治療在實驗室檢驗參數並未發生臨床上的重要變化。

5. ECG變化：

比較memantine組與安慰劑組 (1)以基線比較，數種ECG參數變化平均值及 (2)上述參數較基線發生具臨床重要意義變化之發生率。這些分析結果顯示，memantine的治療在ECG參數上並未發生臨床重要變化。

6. 臨床試驗中觀察到的其他不良反應事件：

已有約1350名失智症的病患服用memantine，其中有超過1200名病患服用最大建議劑量20mg/day。接受memantine治療時間最長者為884天，有862名病患服用24週以上，387名病患服用48週以上。

在8個對照性臨床試驗與4個開放性試驗中，研究人員以他們自己的命名法將治療初期發生的危險徵象與症狀報告為不良反應事件。為了能全面性地評估具有相似類型不良反應事件的發生率，所有事件以WHO命名法分類進總數較少的標準化項目來統計這個研究。除下述情形，所有發生於兩名以上病患的不良反應事件於下已列出：已列入表1者、由於WHO命名法過於籠統而無法精確地提供資訊者、輕微不像是由藥物引起的症狀或事件(因為它們常見於此研究族群中)。依人體系統將不良反應事件分類，並依以下定義列出：常見不良反應事件為至少發生於1/100的病患；少見不良反應事件為發生於1/100~1/1000的病患。這些不良反應事件不一定與memantine的治療有關，且在對照性試驗中大部分案例的發生率與安慰劑組的病患相近。

7. 全身性：常見：昏厥。少見：體溫過低、過敏反應。

8. 心血管系統：常見：心衰竭。

少見：狹心症、心跳徐緩、心肌梗塞、血栓靜脈炎、心房顫動、低血壓、心跳停止、姿勢性低血壓、肺栓塞、肺水腫。

9. 中樞及週邊神經系統：常見：暫時性缺血、腦血管意外、眩暈、運動失調、運動機能減退。少見：感覺異常、痙攣、錐體外異常、張力過大、震顫、失語症、感覺遲鈍、不協調、半身不遂、運動過強、非自主性肌肉收縮、昏迷、腦出血、神經痛、眼瞼下垂、神經性病變。

10. 腸胃系統：少見：胃腸炎、憩室炎、胃腸出血、黑便、食道潰瘍。

11. 血液及淋巴異常：常見：貧血。少見：白血球過低。

12. 代謝及營養異常：常見：鹼性磷酸酯酵素增加、體重減輕。少見：脫水、低血鈉、糖尿病惡化。

13. 精神異常：常見：侵犯性的反應。少見：妄想、人格異常、情緒不穩、神經質、睡眠障礙、性慾增強、精神病、健忘、淡漠呆滯、偏狂反應、思考異常、異常喊叫、食慾增加、惡夢、譫妄、人格解體、神經官能病、自殺傾向。

14. 呼吸系統：常見：肺炎。少見：窒息、氣喘、咳血。

15. 皮膚及附屬物：常見：發疹。少見：皮膚潰瘍、搔癢、蜂窩性組織炎、濕疹、皮膚炎、紅斑性發疹、禿髮、蕁麻疹。

16. 特殊感覺：常見：白內障、結膜炎。少見：黃斑部退化、視力減弱、聽力減弱、耳鳴、眼瞼炎、視覺模糊、角膜混濁、青光眼、結膜出血、眼睛痛、視網膜出血、乾眼症、複視、不正常流淚、近視、視網膜剝離。

17. 泌尿系統：常見：頻尿。少見：排尿困難、血尿、尿液滯留。

18. Memantine於美國及非美國地區上市後報告的不良反應事件

雖然下列所述不良反應事件與memantine的治療不一定有因果關係，但在memantine的療程中都曾被報告過，而這些不良反應未標示於本品仿單其他的地方：吸入性肺炎、無力、房室阻斷、骨折、腕隧道症候群、腦梗塞、胸痛、膽石症、跛行、結腸炎、深部靜脈栓塞、意識狀態低迷(包括失去知覺和罕見的昏迷)、運動困難、吞嚥困難、腦病變、胃炎、胃食道逆流、癲癇大發作、顱內出血、肝炎(包括ALT與AST數值的上升及肝衰竭)、高血糖、高血脂、低血糖、腸阻塞、INR值的增加、陽萎、嗜睡、倦怠、肌陣攣、抗精神病藥物惡性症候群、急性胰臟炎、帕金森氏症、急性腎衰竭(包括creatinine的上升及腎功能不全)、QT interval延長、坐立不安、敗血病、Stevens-Johnson syndrome、自殺傾向、猝死、上心室頻脈、心搏過速、遲發性運動困難、血小板減少及幻覺(視覺與聽覺)。

動物毒性：

Memantine在大鼠實驗中曾誘發後扣帶與夾肌後新皮質在皮質層III與IV層中的多極性及錐體細胞神經損害(空洞化及壞死)，其結果與服用其他NMDA接受體拮抗劑的齧齒類動物相似。也曾觀察到單次服用memantine後即會造成神經損傷。在一項大鼠每日口服memantine持續14天，其劑量以體表面積為計算基礎，為人類最大建議劑量6倍的研究中，發現並不會造成神經元壞死。但目前關於NMDA接受體拮抗劑對於誘發人體中樞神經空洞化及壞死的可能性則是未知的。

藥物濫用及依賴性：

管制藥品分級：Memantine HCl非管制藥。

身體及精神上的依賴：Memantine HCl為一低度至中度親和力的非競爭性NMDA拮抗劑。在治療劑量下，2504名參與臨床試驗的病患停藥後皆未出現尋藥行為或戒斷症狀。依據上市後、美國以外地區及回溯性搜集的資料顯示，尚無藥物濫用或依賴性的證據出現。

過 量：

從臨床試驗及世界市場經驗得知，與memantine過量有關的徵象與症狀包含躁動不安、精神混亂、ECG改變、失去意識、精神病、坐立不安、動作遲緩、嗜睡、昏迷、步態不穩、視覺幻象、眩暈、嘔吐與無力。目前已知全世界memantine最大服用劑量為2克，該病患將memantine與未具體說明的抗糖尿病藥併服後，歷經昏迷、複視與躁動不安的症狀，但之後隨即康復。由於用藥過量的處置策略仍不斷地發展中，因此建議在做任何用藥過量的處置以前，先與毒物控制中心聯絡以取得最新資訊。處理任何案例的用藥過量都應使用一般性支持療法並依其症狀治療。尿液的酸化可促進memantine的排除。

賦 形 劑：Citric Acid Anhydrous, Sodium Citrate, Sodium Benzoate, D-Sorbitol Solution (70%), Sucralose, Yoghurt Flavor, Water Purified

包 裝：4000毫升以下塑膠瓶裝

儲 存：

(1)本品應置於兒童不及之處。

(2)請密封儲存於25℃以下，毋須冰存並避免陽光直射。

晟德大藥廠股份有限公司(公司)
CENTER LABORATORIES INC.

地 址：臺北市南港區園區街3之2號7樓

晟德大藥廠股份有限公司新竹廠(製造廠)

廠 址：新竹縣湖口鄉實踐路2號

公司電話：(02)2655-8680 圖文傳真：(02)2655-8380

工廠電話：(03)598-1829 圖文傳真：(03)598-1820

CTRA-079 20150806