

"美時"

威智[®]錠 10毫克 Witgen Tablets 10mg "LOTUS"

【主成份及含量】

Witgen (Memantine hydrochloride)為口服錠劑，主成分為具活性的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的化學式為C₁₂H₂₁N⁺·HCl，分子量為215.76，是一白色至米白色粉末，可溶於水中。

【賦形劑】

Colloidal Silicon Dioxide、Microcrystalline Cellulose PH102、Corn Starch Dried、Lactose Monohydrate USNF、Povidone K29-32、Magnesium Stearate、Talc、Sodium Starch Glycolate

【藥理機轉】依文獻記載

阿滋海默症的症狀與中樞神經系統的NMDA (N-methyl-D-aspartate) 接受體連續受到glutamate的刺激有關，而Memantine是屬於非競爭性NMDA接受體的阻斷劑，並且有著強力的電位依賴性，以及快速阻斷/非阻斷的機制⁽¹⁾。

動物藥理

給予大鼠分別服用Memantine 10、20 mg/kg，其結果顯示Memantine可防止創傷性腦部受損 (traumatic brain injury TBI) 所引起的神經性損害⁽²⁾。若於大鼠局部缺血前的1小時，以腹膜內注射給藥方式，給予10mg/kg的Memantine，會有劑量依賴性的情形發生；若在大鼠局部缺血之後才給予10mg/kg的Memantine，便可保護CA1神經免於局部缺血的傷害⁽³⁾。

動物毒理

在大鼠身上給予高劑量的Memantine，ex：5-20mg/kg，會導致興奮性 (kindled) 大鼠痙攣⁽⁴⁾。

【藥物動力學】依文獻記載

Witgen Tab. 10mg經衛生署核准執行藥品生體可用率試驗，其試驗結果達藥品生體相等性，對照品為德國Merz+Co之Akatinol Tab. 10mg，16位健康受試者平均年齡為23.4歲 (標準差為2.6)，在空腹投予單劑量後所得試驗結果顯示：Memantine在口服給藥後吸收良好，且在治療劑量範圍內呈線性藥動學。主要是以未經改變的原型藥由尿液排出。

服藥後達到最高血中濃度平均時間(T_{max}) 5.34小時；平均最高血中濃度(C_{max})12.1±3.7ng/ml，平均曲線下面積(AUC)909±301ng/ml·hr，終端排除半衰期(T_{1/2})約為57.4±8.7hr⁽⁵⁾。

表1. Witgen Tab.藥物動力學試驗結果參數一覽表

	Akatinol Memantine	Witgen	Confidence interval	Power
AUC _{0-∞} (ng/ml×hr)	948±240	880±292	(80.8%; 105%)	0.783
AUC _{0-∞} (ng/ml×hr)	989±260	909±301	(80.0%; 104%)	0.776
C _{max} (ng/ml×hr)	12.2±2.5	12.1±3.7	(87.8%; 110%)	0.843
MRT (hr)	84.7±13.2	80.5±13.9	(88.1%; 102%)	0.998
T _{max} (hr)	6.69±3.23	5.34±3.38		
T _{1/2} (hr)	60.5±8.8	57.4±8.7		
Relative Bioavailability			92.0%	

吸收

口服給藥後，memantine被充分吸收，並於3-7小時後達到最高血中濃度。⁽⁶⁾

分佈

以腹膜內注射Memantine之大鼠試驗中得知，Memantine在血中的濃度僅是在肝與腦中濃度的1/10-1/20⁽⁷⁾。

蛋白質結合率

根據文獻結果指出：Memantine於人體血液中之血清及血漿蛋白結合率不到5%，因此不易與蛋白質結合率高的藥物發生交互作用⁽⁸⁾。

代謝

在人體內只有少部份的memantine進行代謝，服用劑量中大部份 (57-82%) 以未經改變的原型藥經尿液排出，其餘則主要轉化為三種極性代謝物：N-glutandant conjugate、6-hydroxy memantine及1-nitroso- deaminated memantine。這些代謝物只有很弱的NMDA接受體拮抗作用活性。肝臟微粒體CYP450酵素系統並未在memantine的代謝上扮演重要的角色。⁽⁶⁾

排除

以腹膜內注射投予Memantine之小鼠的試驗中得知，最大排除發生於投予後的2小時，而投予6小時後在尿液中即無檢測到Memantine，大約僅有4%以代謝物型態排除於尿液中，代謝物為氫氧化衍生物，如：1-amino-4-hydroxy-3,5-dimethyladamantane (17%)、1-hydroxy-3,5-dimethyladamantane (2%)、1-amino-7-hydroxy-3,5-dimethyladamantane (35%)⁽⁸⁾。

特殊族群：不同年齡族群、肝腎功能不全者⁽⁶⁾

腎功能不全：目前尚無適當的memantine用於腎臟功能不全族群的藥物動力學資料。然而，由於主要的排泄途徑是腎臟，因此使用於中度及重度腎功能不全患者很可能較正常人的濃度高出許多。

老年人：Memantine用於年輕患者與老年患者的藥物動力學性質相似。

性別差異：每日服用兩次20 mg memantine的多劑量研究中，女性的濃度高於男性的45%，但將體重因素計入後則沒有差別。

食物

食物會影響尿液pH值，故在使用Memantine治療期間，應盡量避免服用會改變尿液pH值的食物⁽⁹⁾。

【適應症】

治療中重度及重度阿滋海默症。

【臨床試驗】依文獻記載

在國外二個主要臨床試驗文獻中⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾，證實Memantine使用於中度到重度的阿滋海默症 (Alzheimer's Disease; AD) 病患具有療效。兩試驗共有656位受試者，在使用Memantine從5mg調整至最大劑量20mg經過24-28週的治療，以SIB (總分0-100，分數越高代表越接近正常情況)，ADCS-ADL¹⁰或ADCS-ADL^{sev} (總分0-54，分數越高代表越接近正常情況)，CIBIC-Plus [為1-7分之分數；從1(顯著改善)-7(顯著惡化)；4分則代表沒有改變]等指標進行評估，顯示和安慰劑對照組之間有顯著差異。

第一主要試驗⁽¹⁰⁾：以252位中度到重度阿滋海默症患者 (MMSE 3-14) 為試驗對象，經過服用memantine 20mg或安慰劑 28週後在主要療效指標CIBIC-Plus (與基準點的改變分別是4.5±1.12以及4.8±1.09，兩組平均差值0.3，p=0.06)及ADCS-ADL^{sev} (與基準點的改變分別是-3.1±6.79以及-5.2±6.33，兩組平均差值2.1，p=0.02) 評估結果均顯示有顯著意義。另尚有下列之次要療效指標：SIB (與基準點的改變分別是-4.0±11.34以及-10.1±13.50，p<0.001)、MMSE (與基準點的改變分別是-0.5±2.40以及-1.2±3.02，p=0.18)、FAST (與基準點的改變分別是0.2±1.24以及0.6±1.39，p=0.02)、GDS (與基準點的改變分別是0.1±0.47以及0.2±0.48，p=0.11)、NPI (與基準點的改變分別是5.2±15.76以及3.8±16.06，p=0.33)。

第二主要試驗⁽¹¹⁾：以404位中度到重度阿滋海默症患者 (MMSE 5-14) 為試驗對象，穩定服用donepezil之患者以memantine或安慰劑治療，比較24週後在主要療效指標ADCS-ADL¹⁰ (與基準點的改變分別是-2.0±0.50以及-3.4±0.51，p=0.03)及SIB (與基準點的改變分別是0.9±0.67以及-2.5±0.69，p<0.001)、以及次要療效指標CIBIC-Plus (與基準點的改變分別是4.41±0.074以及4.66±0.075，p=0.03)進行評估的結果；相對於基準值來說，memantine治療組顯示在認知功能得到改善；而就試驗整體來說，Placebo組在認知功能則為減退。此試驗結果亦支持Memantine用於治療中度到重度的阿滋海默症病患的療效，且使用Memantine組更優於Placebo組。

在另一試驗中⁽¹²⁾，亦有針對166位重度失智症(MMSE<10)患者(Vascular dementia; VaD及Alzheimer's dementia; AD) 服用memantine 10mg或placebo進行為期12週的試驗，評估BGP-care dependency (p=0.016)、CGI-C (p<0.001) (主要療效)、D-scale指標等，試驗結果顯示，使用memantine組的患者在這幾項評估指標中，比placebo組皆有較顯著的改善。

在國內所執行之隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心的試驗，評估連續服用Witgen 治療輕度至中度血管型失智症患者12週後之情形；納入的67位受試者，於試驗治療期間十二週服用藥品Memantine 10 mg，第一週：每日服用一次，每次一顆；第二至十二週：每日服用一次，每次二顆。該試驗並以阿滋海默症評估量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADAS-Cog)評估十二週治療期間Memantine跟安慰劑相比對患者之療效⁽¹³⁾。

療效評估結果：此國內之試驗可能因為人數規模較小，Witgen 並未表現任何優於安慰劑的統計上顯著意義，患者的ADAS-Cog, 阿滋海默症合作研究-臨床總體改變量表(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change; ADACS-CGIC)、阿滋海默症合作研究-日常生活活動量表(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activity of Daily Living; ADACS-ADL) 和神經精神問卷表(Neuropsychiatric Inventory, NPI)的總分，都未達統計上顯著意義。

安全性評估結果：在該66位受試者的試驗中（Witgen 組=33人；安慰劑組=33人），顯示大致上耐受性皆良好，副作用的發生率與安慰劑組相當，也沒有受試者因試驗藥物造成之不良事件而中途退出試驗。Witgen 組受試者，試驗期間各個生命徵象的平均值均在生理正常值範圍內，並且幾乎所有血液生化檢驗值（如GOT, GPT等），和對照組之間都沒有顯著差異。

安全性群體中共有53位受試者(80%)有一個以上的不良事件發生，其中21位受試者(32%)的不良事件與藥物相關，6位受試者(9%)發生嚴重不良事件（SAE）。兩治療組發生一個以上不良事件、與藥物相關的不良事件、嚴重不良事件的受試者人數差異無統計上顯著意義(p>0.050)。

Witgen 組中，最常見不良事件為暈眩(dizziness)、感染(infection)、無食慾(anorexia)。前兩項事件在安慰劑組跟嗜睡(somnolence)一樣也很常見。與Witgen 相關之不良反應有厭食(N=6)、暈眩(N=6)、嗜睡(N=5)、頭痛(headache; N=1)、水腫(edema; N=1)、失眠(insomnia; N=1)、焦慮(nervousness; N=1)、尿失禁(urinary incontinence; N=1)。大部分的嚴重程度皆屬輕度。所有這些Witgen 相關不良反應，除了水腫、失眠、尿失禁之外，在安慰劑組都有發生。此外以安慰劑治療的受試者也發生虛弱無力(asthenia)、嘔吐(vomiting)、週邊水腫(peripheral edema)、睡眠失調(sleep disorder)這些藥物相關不良反應。

【禁忌】 依文獻記載
Witgen (memantine hydrochloride) 禁止使用於已知對Memantine hydrochloride或本品配方中之任何成分過敏者。

【注意事項】 依文獻記載
因尿液pH值會影響Memantine之腎清除率，進而改變治療效果，故建議服藥期間，應避免服用會改變尿液pH值之食物⁽⁹⁾。

【是否會影響開車及機械操作】 依文獻記載
由人體試驗所發生的不良反應事項中，可能會有眩暈及混亂等情形，故不建議於服藥期間開車及操作機械。

【不良反應】 依文獻記載
由國外共有822位受試者參與之三個大型人體試驗以及Witgen Tab. 10mg 經衛生署核准執行國內人體臨床試驗，66位受試者參與的安慰劑對照雙盲隨機試驗報告等結果顯示，所發生與藥物相關聯的不良反應有：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、尿失禁、尿道感染、失眠、腹瀉、混亂、水腫、疲倦、嗜睡、呼吸道感染、頭痛等^{(10) (11) (12) (13)}。

臨床試驗中報告的不良反應⁽⁶⁾：
在多次的memantine hydrochloride臨床試驗中所報告的不良反應反映出謹慎審慎的受試對象在密切監測的狀況下之使用經驗。在實際應用或其他臨床試驗中，這些發生率的估算無法一體適用，因為使用的條件、報告行為及接受治療的病人類型皆有所差異。表2列出失智症安慰劑對照試驗中發生於2%以上的患者之治療初期徵象及症狀，且服用memantine的患者發生率高於安慰劑組。沒有任何副作用發生率高於5%且超過安慰劑組的兩倍。

表2：失智症安慰劑對照試驗中，至少發生於2%患者的治療初期之徵象及症狀，且服用memantine的患者發生率高於安慰劑組

人體系統	不良反應	安慰劑 (N=922) %	memantine (N=940) %
全身性			
疲勞		1	2
疼痛		1	3
心血管系統			
高血壓		2	4
中樞及週邊神經系統			
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

其他發生於2%以上服用memantine患者之副作用，但安慰劑組發生率相當或更高的副作用有：不安、跌倒、受傷、尿失禁、腹瀉、支氣管炎、失眠、泌尿道感染、似感冒症狀、步伐異常、沮喪、上呼吸道感染、焦慮、週邊水腫、噁心、厭食及關節痛。

【藥物交互作用】 依文獻記載
根據體外試驗結果顯示，Memantine不會影響AChE抑制劑（如Tetrahydro minoacidine、donepezil及galantamine）的藥理活性，由此顯示Memantine和AChE抑制劑併用可能不會減弱AChE抑制劑之臨床效果⁽¹⁴⁾。依據臨床試驗指出，Memantine和donepezil及galantamine在PK和PD上，並無交互作用^{(15) (16)}。體外試驗結果顯示（*In vitro study*），Memantine對人肝臟微粒體酵素（CYP2B6）具有選擇性的抑制作用，對於經由其他酵素（如CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4）代謝之藥物，應不易產生藥物交互作用⁽¹⁷⁾。

【過量】 依文獻記載
臨床研究指出，由於Memantine具有弱鹼性的物化性質，降低尿液的pH值和增加排尿量，可以提高Memantine的清除率，因此當服用過量的Memantine時，以此方法加速Memantine的排除⁽⁹⁾。如同所有的用藥過量，呼吸、脈搏、血壓和其它適用的徵兆應予監測並且使用一般性支持療法與洗胃，必要時應使用靜脈輸注液。低血壓和中樞神經抑制應予監測並且給予適當的醫療處置，以避免不良反應的發生。

【用法用量】
Memantine的建議起始劑量為每日5 mg，建議目標劑量為每日20 mg，以每次調整5 mg的劑量漸次增加，即增加至：每日10 mg（每次5 mg，一日兩次），然後每日15 mg（分為一次5 mg，一次10 mg），最後每日20 mg（每次10 mg，一日兩次）。建議增加劑量的時間間隔至少1週。應指導照顧者建議的給藥方法（每次5 mg以上，每日兩次）及逐步增加的劑量調整方式（兩次調整劑量時間至少間隔一週）。Memantine可與食物併服或單獨服用。

【包裝】
4-1000錠塑膠瓶裝、鋁箔金裝。

【儲存條件】
請置於25°C以下儲存。本品應存放在兒童拿取不易之處。

【保存期限】
請注意遵守包裝盒上註明的保存期限。

參考文獻：
1. C.G. Parsons and W. Danysz, et al.; **Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist-a review of preclinical data.** *Neuropharmacology* 1999; 38: 735-767.
2. V. L. Rao and A. Dogan et al.; **Neuroprotection by memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist after traumatic brain injury in rat.** *Brain Res* 911 2001; 96-100.
3. M. S. Nasr and B. Peruche, et al.; **Neuroprotective effect of memantine demonstrated in vivo and in vitro.** *Eur J Pharmacology* 119; 185:19-24.
4. W. Loscher and D. Honack; **High doses of memantine (1-amino-3, 5- dimethyladamantan) induce seizures in kindled but not in non-kindled rats.** *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1990; 341: 476-481.
5. 單定一，陳一愷；**Relative bioavailability study of two 10mg memantine table-Witgen vs. Akatinol.** *Lotus Pharmaceutical Co., Ltd. Protocol approved on Dec 26, 2000, Report submitted on Feb 18, 2002, and Report approved on April 24, 2002.*
6. PDR 2005 p.1288-1291
7. V. W. Wesemann and J.D. Schollmeyer, et al.; **Distribution of memantine in brain, liver, and blood of the rat.** *Arzneim-Forsch/ Drug Res* 1982; 32(II) Nr (10): 1243-1245.
8. V. W. Wesemann and K. H. Sontag, et al.; **Zur pharmakodynamik und pharmakokinetik des memantine.** *Arzneim-Forsch/ Drug Res* 1983; 33(II) Nr (8): 1122-1134.
9. S. Freudenthaler and I. Meineke, et al.; **Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine.** *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:541-546.
10. Reisberg B. and Doody R., et al.; **Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease.** *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41.
11. Tariot P. N. and Farlow M.R., et al.; **Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil.** *JAMA* 2004 Jan 21; 291(3): 317-24.
12. B. Winblad and N. Poritis; **Memantine in severe dementia: Results of the "M-best study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine).** *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-146.
13. 戴志達, 白明奇; **The efficacy and safety of memantine (Witgen) in patients with vascular dementia.** *Lotus Pharmaceutical Co., Ltd. Protocol approved on March 9, 2001.*
14. Wenk G. L. and Quack G. et al.; **No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use.** *Life Sciences* 2000; 66(12): 1079-1083.
15. Periclou AP, Ventura D, Sherman T, Rao N, Abramowitz WT, **Lack of pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction between memantine and donepezil.** *Ann Pharma cother*:2004 Sep;38 (9) :1389-94.
16. Yao C, Raoufinia A, Gold M, Nye JS, Ramael S, Padmanabhan M, Walschap Y, Verhaeghe T, Zhao Q, **Steady-state pharmacokinetics of galantamine are not affected by addition of memantine in healthy subjects.** *Clin Pharmacol.* 2005 May;45 (5) :519-28.
17. Micuda S, Mundlova L, Anzenbacherova E, Anzenbacher P, Chladek J, Fuksa L, Martinkova J, **Inhibitory effects of memantine on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions.** *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Oct; 60 (8) :583-9. *Epub* 2004 Sep 16.

