憶必佳膜衣錠10毫克

Ebixa 10mg Film-Coated Tablets

衛署藥輸字第024220號

本藥須由醫師處方使用

1.藥品名稱：

Ebixa 10mg Film-Coated Tablets

2.成份：

主成份：Memantine hydrochloride 10mg（相當於Memantine 8.31毫克）

賦形劑：完整的賦形劑清單請見6.1節

3.藥品形狀

膜衣錠

淺黃色至黃色、橢圓形、具剝痕之膜衣錠，一面刻有“10”另一面刻有”“M M”。

4.臨床資訊：

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

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。

Ebixa應投予一天二次或一天一次，本品可與食物併服或單獨服用。

成人

劑量調整

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毫克往上增加如下，以達維持劑量。可利用其他含量之錠劑來調整劑量。

第一星期（第1～7天）:

病患應每天服用半顆10毫克膜衣錠（5毫克）達7天。

第二星期（第8～14天）:

病患應每天服用一顆10毫克膜衣錠達7天。

第三星期（第15～21天）:

病患應每天服用一又二分之一顆之10毫克膜衣錠（15毫克）達7天。

第四個星期起：

病患應每天服用二顆之10毫克膜衣錠（一天一次，一次二顆或一天二次，一次一顆）。

維持劑量：

建議維持劑量為每天20毫克（10毫克膜衣錠一天一次，一次二顆或一天二次，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（10毫克膜衣錠一天一次，一次二顆或一天二次，一次一顆），如上所述。

孩童及青少年：

因缺乏安全性及有效性之資料，Ebixa 不建議投予在小於18歲之兒童。

腎功能受損者

輕微腎功能受損患者（肌酸酐清除率50－80 ml/min），不須降低劑量。中度腎功能受損患者（肌酸酐清除率30－49 ml/min）及嚴重腎功能受損患者（肌酸酐清除率5－29 ml/min）之每日劑量應為10毫克。

肝功能受損者

輕微或中度肝功能受損患者（Child-Pugh A and Child-Pugh B）不須調整劑量。無memantine用於嚴重肝功能受損患者之資料，Ebixa 不建議投予在嚴重肝功能受損之患者。

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

建議小心使用在患有癲癇、從前有痙攣的病史或有癲癇傾向的病人。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使用中和胃酸之鹼性緩衝劑所導致。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)或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。本品之使用，可能與鬱血性心衰竭之發生有相關，但其確切之因果關係仍未能建立。

應最好在開始治療的3個月內，定期重新評估memantine的容忍度及給藥量，之後，應依據現行的臨床準則，定期重新評估memantine的臨床效益及病患治療的容忍度。只要治療效益是有利的及病患能忍受以memantine治療，即可繼續維持治療。當治療效益不再存在，或假使病患無法忍受治療時，應考慮停藥。

4.5 交互作用

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。
- 其他有效成份如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的血清值。
- 在上市後經驗的各別案例中，曾報導在病人併用warfarin治療，其國際標準凝血時間比值(International Normalized Ratio, INR)增加。雖然因果關係未確立，病人併用口服抗凝血劑時，建議嚴密監測凝血原時間(Prothrombin Time)或INR。

在一個年輕、健康的受試驗者研究單一劑量之藥物動力學試驗中，未發現memantine與glyburide/metformin 或 donepezil其有效成份間相關的交互作用。在一個年輕、健康受試驗者的臨床試驗中，未發現memantine影響galantamine的藥物動力學。

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或硫酸化的作用。

4.6 懷孕及授乳

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，會減緩胎兒之子宮內生長（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。

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

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，Ebixa有可能輕微或中度減損駕車和機械操作能力，應提醒門診病人駕車或操作機械時需特別小心。

4.8副作用

在若干個針對輕度至重度癡呆的臨床試驗,包括1,784位以Ebixa治療的病人及1,595位以安慰劑治療的病人,其副作用發生的比例,兩者並未有所不同；通常,副作用發生的程度由輕度至中度。Ebixa治療組別與安慰劑組別相較下，Ebixa治療組有較高發生率之副作用為;暈眩(6.3%比5.6%),頭痛(5.6%比3.9%),便秘(4.6%比2.6%)，嗜睡(3.4%比2.2%)及高血壓(4.1%比2.8%)。

以下表列之副作用是經由Ebixa的若干臨床試驗中及上市之後累積統計而得。在每一頻率組別，是依照副作用嚴重程度漸減的方式來呈現。

副作用分類是根據器官系統,依下列發生比例分為：非常常見(≥1/10),常見(≥1/100及<1/10),不常見(≥1/1,000及<1/100),罕見(≥1/10,000及<1/1,000),非常罕見(<1/1,0000)，未知（從現有的資料無法評估）。

感 染	不常見	黴菌感染
免疫系統異常	常見	藥物過敏
精神異常	常見 不常見 不常見 未知	嗜睡 精神錯亂 幻覺[1] 精神病反應[2]
神經系統異常	常見 常見 不常見 非常罕見	暈眩 平衡失調 步態異常 癲癇發作
心臟異常	不常見	心臟衰竭
血管異常	常見 不常見	高血壓 靜脈的 血栓形成 / 血栓性栓塞症
呼吸胸腔、和縱隔腔疾病	常見	呼吸困難
肝膽異常	常見 未知	肝功能檢查指數上升 肝炎
胃腸道系統障礙	常見 不常見 未知	便秘 嘔吐 胰臟炎
一般異常及投予位置情況	常見 不常見	頭痛 疲勞

1幻覺主要發生於重度阿茲海默症的病人。

2在上市後經驗中曾有各別之案例報告。

阿茲海默症曾併存憂鬱、自殺想法及自殺行為，在上市後經驗，病患使用Ebixa治療曾有這些事件被報告過。

服用含Memantine成份之藥品可能會出現呼吸困難、自殺傾向、眩暈等情況。

4.9過量

從臨床試驗及上市後經驗可獲得的過量經驗是有限的

症狀：比較大的過量（各別200毫克及105毫克達3天），曾伴隨疲倦症狀、虛弱及/或腹瀉或沒有症狀。使用低於140毫克的過量案例或未知劑量，病患顯露出中樞神經系統（精神錯亂、倦睡、嗜睡、暈眩、激動、攻擊行為、幻覺及步態異常）及/或胃腸道系統（嘔吐及腹瀉）之症狀。

在最大程度的過量案例，口服攝取memantine共2000毫克之後，儘管其作用在中樞神經系統（昏迷10天，稍後複視及激動），病人仍然存活。該病人於接受症狀治療及血漿置換(plasmapheresis)後痊癒無永久的後遺症。

在另一個大的過量案例中，病人口服達400毫克之memantine，病人亦存活並痊癒，其作用於中樞神經系統之症狀，包括有：不安、精神異常、視覺上的幻覺、前痙攣proconvulsiveness、嗜睡、木僵、無意識。

治療：在過量的事件中，治療應以緩解症狀為主，中毒或過量時並無可用的特定解毒劑。移除有效物質之標準的臨床程序，如：洗胃、藥性活性碳（阻斷可能的腸肝循環）、酸化尿液、及強迫利尿等應適當地使用。

若發生一般的中樞神經過度刺激徵候，應考慮謹慎地施以症狀臨床治療。

5.藥理作用

5.1藥效動力學性質

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

在一個包括門診病人數252位,針對中度至重度阿茲海默症病人(MMSE,簡易智能測驗總分為3-14分)的單一療法樞紐試驗顯示,在六個月的治療期間【observed cases analysis for the clinician's interview based impression of change(CIBIC-plus)：p=0.025; Alzheimer's disease cooperative study－activities of daily living（ADCS-ADLsev)：p=0.003; severe impairment battery（SIB)：p=0.002】，memantine的療效優於安慰劑。

在一個包括病人數403位,針對輕度至中度阿茲海默症病人(MMSE,簡易智能測驗總分為10－22分)的單一療法樞紐試驗其主要療效指標：於第24週【last observation carried forward（LOCF)】的【Alzheimer's disease assessment scale（ADAS-cog)（p=0.003)】及CIBIC-plus（p=0.004)顯示,memantine 較安慰劑有較佳的療效表現。不過在另一個包括病人數470位,針對輕度至中度阿茲海默症病人(MMSE,簡易智能測驗總分為11－23分）的單一療法樞紐隨機試驗,其預期定義的第二十四週應有的主要療效指標，則memantine並未與安慰劑達到統計上有意義之差異。

從6個為期6個月與安慰劑對照的第三階段試驗(包括單一療法試驗及併用乙醯膽鹼酵素抑制劑之穩定劑量試驗),針對中度至重度阿茲海默症所做的期中分析顯示,以memantine治療時,對於認知、總體及功能方面有具統計意義的效果。從分析結果顯示,當病人於上述三方面被判斷同時有惡化情形,memantine對於防止惡化現象上具有統計意義,反之,以安慰劑治療的病人在此三方面（21% 對 11%, p<0.0001)惡化的現象則高出memantine治療病人的兩倍。

5.2藥物動力學特性

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。

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 μmol)，個體差異很大。當每日劑量為5~30毫克時，平均cerebrospinal fluid(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（Cl_{tot}）為170 ml/min/1.73m^2，部分之總腎臟清除率來自於腎小管分泌作用。

memantine亦見有腎小管再吸收作用，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，或大量使用中和胃酸之鹼性緩衝劑所導致。

線性

從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。

藥物動力學和藥效學之關聯性

在每日服用memantine20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0.5 μmol。

5.3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，在給予導致極高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微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可蓄積於溶小體，因此在齧齒目動物曾觀察到肺部巨噬細胞的磷脂堆積症。其他具cationic amphiphilic properties的有效成份，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。

6.產品資訊

6.1.賦形劑

賦形劑：核心

Microcrystalline cellulose、Croscarmellose sodium、Colloidal anhydrous silica、Magnesium stearate

外層

Opadry yellow【包含: Hypromellose 、Titanium dioxide、 Macrogol 400 及Iron oxide yellow E172】

6.2配伍禁忌

無

6.3貯架期

四年

6.4貯存特別注意事項

無

6.5包裝

4-1000粒以下鋁箔盒裝

製造廠廠名：

(1) License holder： H. Lundbeck A/S

(2) Bulk Product Manufacture： Rottendorf Pharma GmbH

(3) Final Packaging Manufacture： Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

製造廠廠址：

(1) Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark

(2) Ostenfelder Strabe 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany

(3) Ludwigstrabe 22, 64354 Reinheim Germany

藥　　商：禾利行股份有限公司

地　　址：台北市敦化北路311號

經 銷 商：和安行股份有限公司

地　　址：台北市復興北路164號6F

電　　話：02-27133260

2015.04.23