核准日期：2019 年 9 月 17 日
修改日期：2020 年 6 月 2 日　　2021 年 4 月 19 日　　2022 年 5 月 9 日

注册商标

注册商标

盐酸美金刚片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用
（电子版说明书可通过扫描药品追溯码查询）

【药品名称】

通用名称：盐酸美金刚片

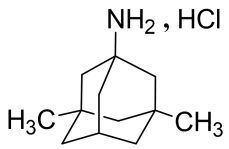
英文名称：Memantine Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Yansuan Meijingang Pian

【成份】本品主要成份为盐酸美金刚。

化学名称：1-氨基-3，5-二甲基金刚烷胺盐酸盐。

化学结构式：



分子式：$C_{12}H_{21}N \cdot HCl$

分子量：215.77

【性状】本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】治疗中重度至重度阿尔茨海默型痴呆。

【规格】10mg

【用法用量】

本品应由对阿尔茨海默型痴呆的诊断和治疗富有经验的医生处方并指导患者的使用。患者身边有按时监督患者服药的照料者的情况下才能开始治疗。应按照现行的诊断标准和指南对痴呆进行诊断。美金刚的耐受性和剂量应当从开始治疗起三个月内依据一定的基础反复评估。此后，根据现行的临床治疗指南，美金刚的临床获益和患者的耐受性应当依据一定基础下根据现行临床指南重新评估。一旦治疗获益较为明显同时患者可以耐受美金刚治疗，维持治疗就应当继续。反之，就应当中断美金刚的维持治疗。

本品每日服用一次，应在每日相同的时间服用，可空腹服用，也可随食物同服。

成人：每日最大剂量 20mg。为了减少不良反应的发生，在治疗的前 3 周应按每周递增 5mg 剂量的方法逐渐达到维持剂量，具体如下：

治疗第一周的剂量为每日 5mg（每次半片），

第二周每日 10mg（每次一片，每日一次），

第三周每日 15mg（每次一片半），

第四周开始以后服用推荐的维持剂量每日 20mg（每次两片，每日一次）。

老年患者：根据临床研究的结果，65 岁以上患者推荐剂量为每日 20mg（每次两片，每日一次）（参见【老年用药】）。

儿童及青少年患者：由于尚无本品用于儿童及青少年的安全性及有效性数据，不推荐本品用于儿童及青少年（参见【儿童用药】）。

肾功能不全患者：对于轻度肾功能不全（肌酐清除率 50～80ml/分钟）患者，无需调整剂量。对于中度肾功能不全（肌酐清除率 30～49ml/分钟）的患者，美金刚的剂量应减至每日 10mg；如果治疗开始至少 7 天后，患者可以很好耐受，可以根据标准剂量调整方案将服用剂量增加至 20mg/日。对于严重肾功能不全患者（肌酐清除率 5～29ml/分钟），美金刚的剂量应为每日 10mg。

肝功能不全患者：轻度至中度肝功能不全患者（肝功能分级为 Child-Pugh A 和 Child-Pugh B）无需调整剂量。目前尚无美金刚应用于严重肝功能不全患者的资料。不推荐本品用于重度肝功能不全患者。

【不良反应】

中重度至重度阿尔茨海默型痴呆患者参加的临床研究中，美金刚治疗组包括 1784 位患者，安慰剂组包括 1595 位患者，本品的不良事件总发生率与安慰剂水平相当，且所发生的不良事件通常为轻中度。服用美金刚治疗患者的发生率高于安慰剂组的常见不良反应分别为：头晕（6.3%vs.5.6%）、头痛（5.2%vs.3.9%）、便秘（4.6%vs.2.6%）、嗜睡（3.4%vs.2.2%）和高血压（4.1%vs.2.8%）。

下表列出了自本品全球首次上市后临床研究累计观察到的不良事件。每组中，不良事件均按严重程度降序排列。

按人体器官系统和发生率分类的不良反应如下：

十分常见（≥10%）

常见（≥1/100 且＜1/10）

偶见（≥1/1000 且＜1/100）

罕见（≥1/10000 且＜1/1000）

十分罕见（≤1/10000）

不详（无法通过现有数据确定）

器官系统类型	发生率	不良反应
感染及传染病	偶见	真菌感染
免疫系统症状	常见	药物过敏
精神病性症状	常见	嗜睡
	偶见	混乱 幻觉[1]
	未知	精神病性反应[2]
神经系统紊乱	常见	头晕
	常见	平衡失调
	偶见	步态异常
	十分罕见	惊厥
心血管病症	偶见	心衰
血管病症	常见	高血压
	偶见	静脉血栓/血栓
呼吸器官，胸部和纵隔的疾病	常见	呼吸困难
胃肠道失调	常见	便秘
	偶见	呕吐
	未知	胰腺炎[2]
肝胆失调	常见	肝功检测结果升高
	未知	肝炎
全身或局部病症	常见	头痛
	偶见	疲倦

1 幻觉主要出现在重度阿尔兹海默型痴呆患者中。
2 来源于上市后的个案报道。
阿尔兹海默型痴呆患者常伴有抑郁和自杀倾向和自杀行为，曾有服用本品后发生此类事件的报道。

【禁忌】对本品的活性成分或其辅料过敏者禁用。

【注意事项】

癫痫患者、有惊厥史或癫痫易感体质的患者服用美金刚时应慎重。

应避免与 N-甲基-D 天门冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂如金刚烷胺、氯胺酮或右美沙芬合用。这些药物与美金刚作用的受体系统相同，可能使药物不良反应（主要为中枢神经系统相关）的发生率增加或导致不良反应加重（参见【药物相互作用】）。

尿液 pH 值升高的患者服用本品时必须进行密切监测。升高尿 pH 值的因素包括饮食结构的骤然改变，如从肉食改为素食，或大量服用呈碱性的胃酸缓冲液。此外，肾小管酸中毒（RTA）或变形杆菌所致的严重泌尿系感染患者，尿的 pH 值也会升高（参见【药代动力学】“消除”部分）。

由于大多数临床研究未对近期发生心肌梗死、非代偿性充血性心力衰竭（NYHA Ⅲ-Ⅳ）或未得到有效控制的高血压患者进行研究，因此这些患者应用美金刚的资料有限，在服用本品时应密切观察。

中重度至重度阿尔茨海默型痴呆病通常会导致驾驶和机械操作能力的损害，且美金刚可能对患者的反应能力有轻到中度影响，因此服用本品的患者在驾车或操作机械时要特别小心。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠：目前尚无本品用于妊娠患者的临床资料。动物实验显示在给予相当于或略高于人体用药剂量水平的美金刚时可能导致胎儿宫内发育迟缓（参见【药理毒理】）。对人体的潜在危险性尚不清楚。除非明确需要，在妊娠期不应服用本品。

哺乳期：尚不明确美金刚是否能够从母乳中泌出，但是考虑到美金刚的亲脂性，这种可能性是存在的。因此哺乳期妇女服用本品时应停止哺乳。

【儿童用药】尚无本品用于儿童和青少年的疗效和安全性资料。

【老年用药】65 岁以上患者的推荐剂量为每日 20mg（每次两片，每日一次）。

【药物相互作用】

根据本品的药理作用和作用机制，可能发生下列相互作用：

1. 在合并使用 NMDA 拮抗剂时，左旋多巴、多巴胺受体激动剂和抗胆碱能药物的作用可能会增强，巴比妥类和神经阻滞剂的作用有可能减弱。美金刚与抗痉挛药物（如丹曲洛林或巴氯芬）合用时可以改变这些药物的作用效果，因此需要进行剂量调整。

2. 因为美金刚与金刚烷胺在化学结构上都是 NMDA 拮抗剂，因此应避免合用，以免发生药物中毒性精神病。同样道理，也不应将美金刚与氯胺酮或右美沙芬合用（参见【注意事项】）。在已发表的一个病案报道中，美金刚与苯妥英合用可能风险增加。

3. 由于其他药物（如西咪替丁，雷尼替丁，普鲁卡因酰胺，奎尼丁、奎宁以及尼古丁）与金刚烷胺共用相同的肾脏阳离子转运系统，因此也有可能与美金刚产生相互作用，导致血浆水平升高的潜在风险。

4. 美金刚与双氢克脲噻（HCT）或任何一个含 HCT 的复方制剂合并应用时有可能使 HCT 的血清水平降低。

5. 曾有上市后个案报道，本品与华法令合用导致国际标准化比值（INR）增加。虽然因果关系尚未建立，仍需严密观察合并口服抗凝剂患者的凝血时间或 INR。

对年轻健康受试者进行的单次给药的药代动力学（PK）研究中，未发现美金刚与优降

糖/二甲双胍、多奈哌齐有相互作用。

一项对年轻健康受试者进行的临床研究表明，美金刚对加兰他敏的药代动力学没有影响。

美金刚在离体条件下不抑制细胞色素酶（CYP 1A2、2A6、2C9、2D6、2E1、3A）、环氧化物水解酶和硫酸化以及含单氧化酶的黄素的活性。

【药物过量】

从临床研究和上市后经验中获得的药物过量经验有限。

症状：较大的药物过量（分别服用 200mg 和 105mg/日，共服用 3 天），出现的以下任一症状：疲倦、虚弱和/或腹泻或无症状。在服药低于 140mg 或剂量不详的患者中，出现中枢神经系统（混乱、睡意、嗜睡、眩晕、兴奋、攻击行为、幻觉和步态异常）和/或胃肠道反应（呕吐和腹泻）。

药物过量最极端的个案中，患者服用了总量达 2000mg 的美金刚后出现中枢神经反应（昏迷 10 天，其后出现复视及兴奋）。患者接受了对症治疗及血浆除去法治疗。患者治愈后未遗留永久性后遗症。

另有一例严重药物过量患者同样生还并被治愈。患者口服了高达 400mg 的美金刚，服药后出现中枢神经系统反应（包括不安、精神病性症状、视幻觉、惊厥前兆、嗜睡、木僵和意识障碍）。

处理：对症治疗。对中毒或药物过量没有专门的解毒剂。标准临床程序包括去除活性成分，如洗胃、活性碳（防止潜在的肠肝循环）、尿酸化功能、如必要进行强制利尿。

如果出现全身性的中枢神经系统（CNS）过度刺激的症状和体征，应考虑进行谨慎的对症治疗。

【药理毒理】

药理作用

研究认为兴奋性氨基酸谷氨酸对中枢神经系统 N-甲酰-D-天冬氨酸（NMDA）受体的持续激活与阿尔茨海默症有关。美金刚是一种低到中等亲和力的非竞争性 NMDA 受体拮抗剂，能优先与 NMDA 受体操控的阳离子通道结合，这可能与其治疗作用有关。未见美金刚阻止或减慢阿尔茨海默病患者神经退行性改变的证据。

美金刚与 GABA、苯二氮䓬、多巴胺、肾上腺素能、组胺、甘氨酸受体、电压依赖的 Ca^{2+}、Na^{+}、K^{+}通道亲和力较低。美金刚也可拮抗 $5HT_3$ 受体，效能与 NMDA 受体相似，拮抗烟碱型乙酰胆碱受体的效能为 NMDA 受体的 1/6～1/10。体外研究显示，美金刚不影响多

奈哌齐、加兰他敏或他克林对乙酰胆碱酯酶的可逆性抑制作用。

毒理研究

遗传毒性

美金刚 Ames 试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠在体染色体损伤细胞遗传学试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性，中国仓鼠 V79 细胞基因突变试验结果为可疑。

生殖毒性

雌性大鼠自交配前 14 天至交配期、妊娠及哺乳期，雄性大鼠自交配前 60 天至交配期，经口给予美金刚剂量达 18 mg/kg/天（按 mg/m^2 推算，相当于人最大推荐剂量[MRHD]的 9 倍），未见对生育力或生殖行为的影响。

妊娠大鼠与兔于器官形成期经口给予美金刚，试验最高剂量下未见畸形（大鼠与家兔分别为 18 与 30 mg/kg/天，按 mg/m^2 推算，分别相当于 MRHD 的 9 与 30 倍 ）。

大鼠交配前至产后期经口给予美金刚 18 mg/kg/天时，可见轻微母体毒性、幼仔体重减轻、未骨化颈椎椎骨发生率增加。大鼠自妊娠第 15 天至产后期经口给予美金刚 18 mg/kg/天时，可见轻微母体毒性和幼仔体重减轻。6 mg/kg/天剂量（按 mg/m^2 推算，相当于 MRHD 的 3 倍）时未见上述毒性。

致癌性

小鼠经口给药 113 周的致癌性试验中，美金刚给药剂量高达 40 mg/kg/天（按 mg/m^2 推算，相当于 MRHD 的 10 倍），未见致癌性。大鼠经口给药致癌性试验中，剂量高达 40 mg/kg/天连续给药 71 周，然后改为 20 mg/kg/天连续给药 128 周（按 mg/m^2 推算，分别相当于 MRHD 的 20 与 10 倍），未见致癌性。

其他

美金刚可引起大鼠后扣带回和压后新皮质的皮质Ⅲ和Ⅳ层的多极细胞和锥体细胞中的神经元损伤（空泡化和坏死），与已知发生在啮齿类动物给予其他 NMDA 受体拮抗剂的情况类似。单次给予美金刚后即发现了病变。在大鼠每日一次经口给予美金刚的 14 天试验中，神经元坏死的无反应剂量为 MRHD 的 6 倍（按 mg/m^2 推算）。

在雌性大鼠的急性和重复给药神经毒性试验中，与单用美金刚相比，美金刚与多奈哌齐经口联合用药，导致神经退行性变性的发生率、严重程度以及分布增加，联合用药的无反应剂量与美金刚和多奈哌齐人体血浆暴露量有关。

这些发现与人的相关性尚不明确。

【药代动力学】

美金刚的绝对生物利用度约为 100％，T_{max} 为 3～8 小时，食物不影响美金刚的吸收。在 10～40mg 剂量范围内的药代动力学呈线性。美金刚每日剂量 20mg 时的稳态血浆浓度在 70-150ng/ml（0.5-1μmol）之间，存在较大的个体差异。每日给予 5-30mg 美金刚后的平均脑脊液（CSF）/血清比值为 0.52。分布容积大约为 10L/kg。血浆蛋白结合率为 45％。

在人体内，约 80％以原形存在。在人体内的主要代谢产物为 N-3,5-二甲基-葡萄糖醛酸甙、4-羟基美金刚和 6-羟基美金刚的同质异构体混合物以及 1-亚硝基-3,5-二甲基-金刚烷胺。这些代谢产物都不具有 NMDA 拮抗活性。在离体实验中未发现本品经细胞色素 P450 酶系统代谢。

在一项口服 ^{14}C-美金刚的研究中，平均 84％的本品在 20 天内排出体外，99％以上经肾脏排泄。

本品的消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 60-100 小时。在肾功能正常的志愿者中，总体清除率（Cl_{tot}）为 170ml/min/1.73m^2，其中部分总体肾脏清除率是通过肾小管分泌来实现的。

肾小管还可重吸收美金刚，可能与阳离子转运蛋白的参与有关。在尿液呈碱性条件时，本品的肾脏清除率下降到 1/7 至 1/9。而碱性尿液可见于饮食习惯骤然改变（如从肉食转为素食时）或摄入大量呈碱性的胃酸缓冲液时。

特殊患者人群：在肾功能正常或减退（肌酐清除率 50-100ml/min/1.73m^2）的老年志愿者中，肌酐清除率与美金刚的总肾脏清除率显著相关。

还未研究肝脏疾病对美金刚药代动力学的影响。由于美金刚只有很小部分被代谢，且代谢产物不具有 NMDA 拮抗剂活性，因此当存在轻中度肝功能障碍时，美金刚的药代动力学特性不会发生具有临床意义的改变。

药代动力学/药效学关系：美金刚剂量为每日 20mg 时，脑脊液（CSF）中的美金刚浓度达到其 ki 值（ki=抑制常数），即在人体的额叶皮层为 0.5μmol。

【贮藏】密封保存。存放在儿童取不到的地方。

【包装】药用铝箔和聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片包装：

每板 7 片，每小盒 1 板；

每板 7 片，每小盒 2 板；

每板 7 片，每小盒 4 板；

每板 7 片，每小盒 6 板；

每板 7 片，每小盒 8 板。

【有效期】48 个月

【执行标准】YBH02032019

【批准文号】国药准字 H20193268

【上市许可持有人】

名　　称：广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂

注册地址：广州市白云区同和街云祥路 88 号

【生产企业】

企业名称：广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂

生产地址：广州市白云区同和街云祥路 88 号

邮政编码：510515

质量服务电话：（020）87063679

销售服务电话：（020）87573176

药物警戒电话：（020）87062636

传真号码：（020）87061075

网址：http://www.byszc.com