

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert  
Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ebixa 10 mg tabletter , filmdrasjert

Lys gul til gul, oval filmdrasjert tablett med delestrek og "10" inngravert på den ene siden og "M M" inngravert på den andre siden. Tablettene kan deles i to like doser.

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert

Blekt røde til grå-røde, oval-avlange filmdrasjerte tabletter med "20" inngravert på den ene siden, og "MEM" inngravert på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens.

#### Dosering

Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens legemiddelinntak. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. Toleranse og dosering av memantin bør vurderes regelmessig, og helst innen tre måneder etter behandlingsstart. Klinisk nytte og hvordan pasienten tåler behandlingen bør vurderes regelmessig i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer. Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge terapeutisk effekt kan sees og pasienten tåler memantinbehandlingen. Seponering bør vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt eller hvis pasienten ikke lenger tåler behandlingen.

#### *Voksne*

#### Dosetitrering

Den maksimale daglige dose er 20 mg per dag. Risikoen for uønskede virkninger reduseres ved å gradvis øke dosen med 5 mg per uke i de første tre ukene opp til vedlikeholdsdosenivå på følgende måte:

#### Uke 1 (dag 1-7)

Pasienten bør ta en halv 10 mg filmdrasjert tablett (5 mg) daglig i 7 dager.

#### Uke 2 (dag 8-14)

Pasienten bør ta én 10 mg filmdrasjert tablett (10 mg) daglig i 7 dager.

#### Uke 3 (dag 15-21)

Pasienten bør ta én og en halv 10 mg filmdrasjert tablett (15 mg) daglig i 7 dager.

#### Fra uke 4 og fremover

Pasienten bør ta to 10 mg filmdrasjerte tabletter (20 mg) eller én 20 mg filmdrasjert tablett daglig.

#### Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

#### *Eldre*

På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig (to 10 mg filmdrasjerte tabletter eller én 20 mg filmdrasjert tablett én gang om dagen) som beskrevet ovenfor.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min) bør daglig dose være 10 mg. Hvis godt tolerert etter minst 7 dagers behandling kan dosen økes til 20 mg/dag i henhold til vanlig opptitreringsplan. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5-29 ml/min) bør daglig dose være 10 mg per dag.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er det ikke nødvendig med dosejustering. Det finnes ikke data om bruk av memantin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Administrasjon av Ebixa anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Barn og ungdom:*

Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Ebixa bør administreres oralt én gang per dag, og bør tas til samme tid hver dag. Filmdrasjerte tabletter kan tas uavhengig av måltider.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfall eller pasienter som er predisponert for epilepsi.

Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller deksrometorfan bør unngås. Disse substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til sentralnervesystemet (CNS)) kan derfor forekomme oftere eller være mer uttalte (se også pkt. 4.5).

Enkelte faktorer som kan øke pH-verdien i urin (se avsnitt 5.2 "Eliminasjon"), kan gjøre det nødvendig med nøye overvåking av pasienten. Disse faktorene inkluderer drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler. Urin-pH kan

også bli økt ved tilstander av renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske utprøvingene ble pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA III-IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk ekskludert. På grunn av dette finnes det bare begrensede data, og pasienter med disse tilstandene bør overvåkes nøye.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av de farmakologiske effektene og virkningsmekanismen til memantin, kan følgende interaksjoner forekomme:

- Virkningsmekanismen tilsier at effektene av L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forsterkes av samtidig behandling med NMDA-antagonister som f.eks. memantin. Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med de spasmolytiske stoffene dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og det kan være nødvendig med en dosejustering.
- Samtidig bruk av memantin og amantadin bør unngås på grunn av risiko for farmakotoksisk psykose. Begge substansene er kjemisk relaterte NMDA-antagonister. Det samme kan gjelde for ketamin og dekstrotetorfan (se også pkt.4.4). Det finnes én publisert rapport om en mulig risiko også for kombinasjonen memantin og fenytoin.
- Andre virkestoffer som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin og nikotin som bruker det samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan også muligens interagere med memantin og innebære en mulig risiko for økte plasmanivåer.
- Det er mulig at serumnivået av hydroklortiazid (HCT) reduseres når memantin administreres sammen med HCT eller kombinasjonpreparater med HCT.
- Etter markedsføring er det rapportert enkelttilfeller av økt ”international normalized ratio” (INR) hos pasienter som samtidig er behandlet med warfarin. Selv om det ikke er sett noen årsakssammenheng, anbefales nøye monitorering av protrombintid eller INR for pasienter som samtidig behandles med orale antikoagulantia.

I enkeltdose farmakokinetikk (PK)-studier hos unge friske personer ble det ikke observert relevante virkestoff-virkestoff interaksjoner av memantin med glyburid/metformin eller donepezil.

I en klinisk studie med unge friske pasienter ble det ikke sett relevant effekt av memantin på farmakokinetikken til galantamin.

Memantin hemmet ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin som inneholdt monooksygenase, epoksid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### *Graviditet*

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av memantin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer en mulig redusert intrauterin vekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker (se avsnitt 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Memantin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

##### *Amming*

Det er ikke kjent om memantin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme.

##### *Fertilitet*

Det er ikke sett noen negativ effekt av memantin på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan Ebixa ha lett eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av bivirkningsprofil

I kliniske studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1784 pasienter behandlet med Ebixa og 1595 pasienter behandlet med placebo, var forekomst av bivirkninger med Ebixa den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i Ebixa-gruppen enn i placebogruppen var svimmelhet (henholdsvis 6.3% vs. 5.6%), hodepine (5.2% vs. 3.9%), forstoppelse (4.6% vs. 2.6%), søvnighet (3.4% vs. 2.2%) og hypertensjon (4.1% vs. 2,8%).

### Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, listet i tabellen, er observert i kliniske studier med Ebixa, og etter at produktet ble markedsført.

Bivirkninger er rangert etter organklasse. Følgende inndeling er brukt: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

ORGANKLASSESYSTEM	FREKVENS	BIVIRKNING
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Soppinfeksjoner
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet for legemidlet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Somnolens
	Mindre vanlige	Forvirring
	Mindre vanlige	Hallusinasjoner <sup>1</sup>
	Ikke kjent	Psykotiske reaksjoner <sup>2</sup>
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Balansesykdommer
	Mindre vanlige	Unormal gange
	Svært sjeldne	Anfall
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Venetrombose/tromboembolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspnø
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Forstoppelse
	Mindre vanlige	Oppkast
	Ikke kjent	Pankreatitt <sup>2</sup>
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyede leverfunksjonsverdier
	Ikke kjent	Hepatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Tretthet

<sup>1</sup>Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.

<sup>2</sup> Enkeltilfeller rapportert etter markedsføring.

Alzheimers sykdom er blitt forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Etter markedsføring er slike reaksjoner rapportert hos pasienter som er behandlet med Ebixa.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\*.

## 4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdose fra kliniske studier og etter markedsføring.

### Symptomer:

Relativt store overdoser (henholdsvis 200 mg og 105 mg/dag i 3 dager), har vært forbundet med enten bare tretthet, svakhet og/eller diare eller ingen symptomer. Ved overdoser på mindre enn 140 mg eller ukjent dose har pasientene hatt symptomer fra sentralnervesystemet (forvirring, søvnighet, somnolens, svimmelhet, agitasjon, aggresjon, hallusinasjoner og unormal gange) og/eller mage-tarmbesvær (oppkast og diare).

Ved den høyeste rapporterte overdosen har pasienten overlevd oralt inntak av 2000 mg memantin med symptomer fra sentralnervesystemet (koma i 10 dager og senere dobbeltsyn og agitasjon). Pasienten ble behandlet symptomatisk og med plasmaferease. Pasienten kom seg uten varige mén.

I et annet tilfelle med stor overdose overlevde også pasienten og ble restituert. Pasienten hadde fått 400 mg memantin oralt. Pasienten fikk symptomer fra sentralnervesystemet som rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampetendens, somnolens, stupor og bevisstløshet.

### Behandling:

Behandlingen er symptomatisk ved overdose. Det finnes ikke antidot mot forgiftning eller overdose. Standard prosedyrer for å fjerne virkestoffet, f.eks. mageskylling, aktivt kull (for å hindre potensiell enterohepatisk resirkulasjon), surgjøring av urinen og forsert diurese bør benyttes etter behov.

Ved tegn og symptomer på generell sentralnervesystem (CNS) overstimulering, bør en vurdere symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, Andre midler mot demens, ATC-kode: N06DX01.

Det er i økende grad bevis for at svikt i glutamaterg neurotransmisjon, særlig ved NMDA-reseptorer, bidrar til både symptomatisk og sykdomsutvikling i neurodegenerativ demens.

Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. Den modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til nevronal dysfunksjon.

### Kliniske studier:

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom ("mini mental state examination" (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (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):  $p=0,002$ ).

En pivotal monoterapistudie med memantin i behandling av mild til moderat Alzheimers sykdom (MMSE totalskår ved baseline på 10-22) inkluderte 403 pasienter. Memantinbehandlede pasienter viste en statistisk signifikant bedre effekt enn placebobehandlede pasienter på de primære endepunktene: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0.003$ ) og CIBIC-plus ( $p=0.004$ ) ved uke 24 (last observation carried forward (LOCF)). I en annen monoterapistudie ved mild til

moderat Alzheimers sykdom ble 470 pasienter randomisert (MMSE totalskår ved baseline på 11-23). I den på forhåndsdefinerte primære analysen ble statistisk signifikans ikke nådd for de primære effektendepunktene ved uke 24.

En metanalyse av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (MMSE totalskår < 20) fra seks fase III, placebokontrollerte, 6-måneders studier (inkludert monoterapistudier og studier med pasienter på en stabil dose acetylkolinesterasehemmere) viste at det var en statistisk signifikant effekt i favør av memantinbehandling på de kognitive, globale og funksjonelle domenerne. Hos pasienter med samtidig forverring i alle tre domener viste resultatene en statistisk signifikant effekt av memantin i å forhindre forverring. Dobbelt så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21% vs. 11%,  $p < 0.0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon:

Memantin har en absolutt biotilgjengelighet på rundt 100 %.  $t_{max}$  er mellom 3 og 8 timer. Det finnes ingen indikasjoner på at mat påvirker absorpsjonen av memantin.

### Distribusjon:

Daglige doser på 20 mg fører til steady-state plasmakonsentrasjoner av memantin fra 70 til 150 ng/ml (0,5 – 1  $\mu$ mol) med store interindividuelle variasjoner. Når det ble gitt daglige doser på 5 til 30 mg, ble det beregnet en gjennomsnittlig cerebrospinalvæske (CSF)/serum-ratio på 0,52. Distribusjonsvolumet er omkring 10 l/kg. Cirka 45 % av memantin bindes til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon:

I menneskekroppen finnes ca. 80 % av sirkulerende memantinrelatert materiale som modersubstansen. Hovedmetabolitter i mennesket er N-3,5-dimetyl-gludantan, en isomerisk blanding av 4- og 6-hydroxy-memantin, og 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av disse metabolittene viser NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalysert metabolisme er vist *in vitro*.

I en studie der  $^{14}C$ -memantin ble gitt oralt, ble gjennomsnittlig 84 % av dosen gjenvunnet innen 20 dager, og mer enn 99 % ble utskilt renalt.

### Eliminasjon:

Memantin elimineres på en monoeksponensiell måte med en terminal  $t_{1/2}$  på 60 til 100 timer. Hos frivillige med normal nyrefunksjon er total clearance ( $Cl_{tot}$ ) på inntil 170 ml/min/1,73  $m^2$ , og deler av total renal clearance oppnås ved tubulær sekresjon.

Renal håndtering innebærer også tubulær reabsorpsjon, muligens mediert av katione transportproteiner. Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7 til 9 (se pkt. 4.4). Alkalisk urin kan være et resultat av drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler.

### Linearitet:

Studier hos frivillige har vist lineær farmakokinetikk i doseområdet fra 10 til 40 mg.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold:

Ved en memantindose på 20 mg per dag tilsvarende CSF nivåene  $k_i$ -verdien ( $k_i$  = inhibisjonskonstant) til memantin, som er 0,5  $\mu$ mol i fremre hjernebark hos mennesker.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I korttidsstudier i rotter har memantin, som andre NMDA-antagonister, fremkalt neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-lesjoner) bare etter doser som fører til svært høye peak serumkonsentrasjoner. Ataksi og andre prekliniske tegn har forekommet forut for vakuolisering og nekrose. Siden virkningene ikke har blitt observert i langtidsstudier verken hos gnagere eller ikke-gnagere, er den kliniske relevansen av disse funnene ukjent.

Okulære endringer ble observert inkonsistent i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos gnagere og hunder, men ikke hos aper. Spesifikke oftalmoskopiske undersøkelser i kliniske studier med memantin har ikke vist okulære endringer.

Det ble observert fosfolipidose i pulmonære makrofager pga. opphopning av memantin i lysosomer hos gnagere. Denne virkningen er kjent fra andre virkestoffer med katione, amfifile egenskaper. Det kan være en mulig sammenheng mellom denne akkumulasjonen og vakuoliseringen som er observert i lunger. Denne virkningen ble bare observert ved høye doser i gnagere. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Det har ikke blitt observert gentoksisitet etter testing av memantin i standardtester. Det foreligger ingen bevis på karsinogenitet i livstidsstudier hos mus og rotter. Memantin var ikke teratogent i rotter og kaniner, selv ved maternalt toksiske doser, og det ble ikke funnet skadelige virkninger av memantin på fertilitet. Hos rotter ble det funnet redusert fostervekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Tablettkjerne for 10/20 mg filmdrasjerte tableter:

Cellulose, mikrokrystallinsk  
Krysskarmellose natrium  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

Filmdrasjering for 10/20 mg filmdrasjerte tableter:

Hypromellose  
Makrogol 400  
Titandioksid

I tillegg for 10 mg filmdrasjerte tableter:

Jernoksid, gul

I tillegg for 20 mg filmdrasjerte tableter:

Jernoksid, gul og rød

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blister: PVDC/PE/PVC/Al-blistert eller PP/Al-blistert.

Ebixa 10 mg filmdrasjerte tableter:

Det finnes pakningsstørrelser med 14, 28, 30, 42, 50, 56, 70, 84, 98, 100, 112. filmdrasjerte tableter



Multipakning inneholder 980 (10 pakker av 98) og 1000 (20 pakker av 50) filmdrasjerte tabletter.

Perforerte endose blister: PVDC/PE/PVC/Al-blistre eller PP/Al-blistre.

Pakningsstørrelser 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ebixa 20 mg filmdrasjerte tabletter:

Det finnes pakningsstørrelser med 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112 filmdrasjerte tabletter.

Multipakning inneholder 840 (20 x 42) filmdrasjerte tabletter.

Perforerte endose blister: PVDC/PE/PVC/Al-blistre eller PP/Al-blistre.

Pakningsstørrelser 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danmark

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/001-003

EU/1/02/219/007-012

EU/1/02/219/014-021

EU/1/02/219/023-035

EU/1/02/219/037-049

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første godkjenning: 15. mai 2002

Dato for siste fornyelse: 15. mai 2007

## **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert pumpetrykk gir 0,5 ml oppløsning som inneholder 5 mg memantinhydroklorid og tilsvarer 4,16 mg memantin.

*Hjelpestoffer med kjent effekt:* Hver ml oppløsning inneholder 100 mg sorbitol E420 og 0,5 mg kalium, se punkt 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Oral oppløsning.

Oppløsningen er klar og uten farge til lys gulaktig.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens.

#### Dosering

Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens legemiddelinntak. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. Toleranse og dosering av memantin bør vurderes regelmessig, og helst innen tre måneder etter behandlingsstart. Klinisk nytte og hvordan pasienten tåler behandlingen bør vurderes regelmessig i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer. Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge terapeutisk effekt kan sees og pasienten tåler memantinbehandlingen. Seponering bør vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt eller hvis pasienten ikke lenger tåler behandlingen.

*Voksne*

#### Dosetitrering

Maksimal daglig dose er 20 mg en gang daglig. Risikoen for uønskede virkninger reduseres ved å gradvis øke dosen med 5 mg per uke i de første tre ukene opp til vedlikeholdsdosenivå på følgende måte:

#### Uke 1 (dag 1-7)

Pasienten bør ta 0,5 ml oppløsning (5 mg) tilsvarende ett pumpetrykk hver dag i syv dager.

#### Uke 2 (dag 8-14)

Pasienten bør ta 1 ml oppløsning (10 mg) tilsvarende to pumpetrykk hver dag i syv dager.

### Uke 3 (dag 15-21)

Pasienten bør ta 1,5 ml oppløsning (15 mg) tilsvarende tre pumpetrykk hver dag i syv dager.

### Fra uke 4 og fremover

Pasienten bør ta 2 ml oppløsning (20 mg) tilsvarende fire pumpetrykk én gang daglig.

### Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

### *Eldre*

På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig (2 ml oppløsning, tilsvarende fire pumpetrykk) som beskrevet ovenfor.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er det ikke nødvendig med dosereduksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min) bør daglig dose være 10 mg (1 ml oppløsning, tilsvarende to pumpetrykk). Hvis godt tolerert etter minst 7 dagers behandling kan dosen økes til 20 mg/dag i henhold til vanlig opptitreringsplan. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5-29 ml/min) bør daglig dose være 10 mg (1 ml oppløsning, tilsvarende to pumpetrykk) per dag.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er det ikke nødvendig med dosejustering. Det finnes ikke data om bruk av memantin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Administrasjon av Ebixa anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Barn og ungdom:*

Det finnes ingen tilgjengelige data.

### *Administrasjonsmåte*

Ebixa tas oralt én gang daglig til samme tid hver dag. Oppløsningen kan tas med eller uten mat. Oppløsningen må ikke helles eller pumpes direkte i munnen fra flasken eller pumpen, men måles på skje eller i et glass vann ved bruk av pumpen.

For detaljert bruksanvisning og håndtering av produktet, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfalle eller pasienter som er predisponert for epilepsi.

Samtidig bruk av andre N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller deksmetorfan bør unngås. Disse substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til sentralnervesystemet (CNS)) kan derfor forekomme oftere eller være mer uttalte (se også avsnitt 4.5).

Enkelte faktorer som kan øke pH-verdien i urin (se avsnitt 5.2 "Eliminasjon"), kan gjøre det nødvendig med nøye overvåking av pasienten. Disse faktorene inkluderer drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler. Urin-pH kan også bli økt ved tilstander av renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske utprøvingene ble pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA III-IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk ekskludert. På grunn av dette finnes det bare begrensede data, og pasienter med disse tilstandene bør overvåkes nøye.

Hjelpestoffer: Oppløsningen inneholder sorbitol. Pasienter med sjelden arvelig fruktose-intoleranse bør ikke bruke dette legemidlet.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av de farmakologiske effektene og virkningsmekanismen til memantin, kan følgende interaksjoner forekomme:

- Virkningsmekanismen tilsier at effektene av L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forsterkes av samtidig behandling med NMDA-antagonister som f.eks. memantin. Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med de spasmolytiske stoffene dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og det kan være nødvendig med en dosejustering.
- Samtidig bruk av memantin og amantadin bør unngås på grunn av risiko for farmakotoksisk psykose. Begge substansene er kjemisk relaterte NMDA-antagonister. Det samme kan gjelde for ketamin og dekstrometorfan (se også avsnitt 4.4). Det finnes én publisert rapport om en mulig risiko også for kombinasjonen memantin og fenytoin.
- Andre virkestoffer som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin og nikotin som bruker samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan også muligens interagere med memantin og innebære en mulig risiko for økte plasmanivåer.
- Det er mulig at serumnivået av hydroklortiazid (HCT) reduseres når memantin administreres sammen med HCT eller kombinasjonpreparater med HCT.
- Etter markedsføring er det rapportert enkelttilfeller av økt ”international normalized ratio (INR) hos pasienter som samtidig er behandlet med warfarin. Selv om det ikke er sett noen årsakssammenheng, anbefales nøye monitorering av protrombintid eller INR for pasienter som samtidig behandles med orale antikoagulantia.

I enkeltdose farmakokinetikk (PK)-studier hos unge friske personer ble det ikke observert relevante virkestoff-virkestoff interaksjoner av memantin med glyburid/metformin eller donepezil.

I en klinisk studie med unge friske pasienter ble det ikke sett relevant effekt av memantin på farmakokinetikken til galantamin.

Memantin hemmet ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin som inneholdt monooksygenase, epoksid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### *Graviditet*

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av memantin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer en mulig redusert intrauterin vekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker (se avsnitt 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Memantin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

##### *Amming*

Det er ikke kjent om memantin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme.

##### *Fertilitet*

Det er ikke sett noen negativ effekt av memantin på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan Ebixa ha lett eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av bivirkningsprofil

I kliniske forsøk studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1784 pasienter som ble behandlet med Ebixa og 1595 pasienter som ble behandlet med placebo, var insidensraten for forekomst av bivirkninger med Ebixa ikke forskjellig fra den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i Ebixa-gruppen enn i placebogruppen var svimmelhet (henholdsvis 6.3% vs. 5.6%), hodepine (5.2% vs. 3.9%), forstoppelse (4.6% vs. 2.6%), søvnighet (3.4% vs. 2.2%) og hypertensjon (4.1% vs. 2.8%).

### Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, listet i tabellen, er observert i kliniske studier med Ebixa, og etter at produktet ble markedsført.

Bivirkninger er rangert etter organklasse. Følgende inndeling er brukt: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ) ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

ORGANKLASSESYSTEM	FREKVENS	BIVIRKNING
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Soppinfeksjoner
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet for legemidlet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Somnolens
	Mindre vanlige	Forvirring
	Mindre vanlige	Hallusinasjoner <sup>1</sup>
	Ikke kjent	Psykotiske reaksjoner <sup>2</sup>
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Balansesykdommer
	Mindre vanlige	Unormal gange
	Svært sjeldne	Anfall
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Venetrombose/tromboembolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspnø
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Forstoppelse
	Mindre vanlige	Oppkast
	Ikke kjent	Pankreatitt <sup>2</sup>
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyede leverfunksjonsverdier
	Ikke kjent	Hepatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Tretthet

<sup>1</sup> Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.

<sup>2</sup> Enkelttilfeller rapportert etter markedsføring

Alzheimers sykdom er blitt forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Etter markedsføring er slike reaksjoner rapportert hos pasienter som er behandlet med Ebixa.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\***.

## **4.9 Overdosering**

Det er begrenset erfaring med overdose fra kliniske studier og etter markedsføring.

### Symptomer

Relativt store overdoser (henholdsvis 200 mg og 105 mg/dag i 3 dager), har vært forbundet med enten bare tretthet, svakhet og/eller diare eller ingen symptomer. Ved overdoser på mindre enn 140 mg eller ukjent dose har pasientene hatt symptomer fra sentralnervesystemet (forvirring, søvnighet, somnolens, svimmelhet, agitasjon, aggresjon, hallusinasjoner og unormal gange) og/eller mage-tarmbesvær (oppkast og diare).

Ved den høyeste rapporterte overdosen har pasienten overlevd oralt inntak av 2000 mg memantin med symptomer fra sentralnervesystemet (koma i 10 dager og senere dobbeltsyn og agitasjon). Pasienten ble behandlet symptomatisk og med plasmaferese. Pasienten kom seg uten varige mén.

I et annet tilfelle med stor overdose overlevde også pasienten og ble restituert. Pasienten hadde fått 400 mg memantin oralt. Pasienten fikk symptomer fra sentralnervesystemet som rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampetendens, somnolens, stupor og bevisstløshet.

### Behandling

Behandlingen er symptomatisk ved overdose. Det finnes ikke antidot mot forgiftning eller overdose. Standard prosedyrer for å fjerne virkestoffet, f.eks. mageskylling, aktivt kull (for å hindre potensiell enterohepatisk resirkulasjon), surgjøring av urinen og forsert diurese bør benyttes etter behov.

Ved tegn og symptomer på generell sentralnervesystem (CNS) overstimulering, bør en vurdere symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, Andre midler mot demens, ATC-kode: N06DX01.

Det er i økende grad bevis for at svikt i glutamaterg neurotransmittere, særlig ved NMDA-reseptorer, bidrar til både symptomatisk og sykdomsutvikling i neurodegenerativ demens.

Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. Den modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til nevronal dysfunksjon.

### Kliniske studier

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom ("mini mental state examination" (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (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):  $p=0,002$ ).

En pivotal monoterapistudie med memantin i behandling av mild til moderat Alzheimers sykdom (MMSE totalskår ved baseline på 10-22) inkluderte 403 pasienter. Memantinbehandlede pasienter viste en statistisk signifikant bedre effekt enn placebobehandlede pasienter på de primære endepunktene: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0.003$ ) og CIBIC-plus ( $p=0.004$ ) ved uke 24 (last observation carried forward (LOCF)). I en annen monoterapistudie ved mild til moderat Alzheimers sykdom ble 470 pasienter randomisert (MMSE totalskår ved baseline på 11-23). I den på forhåndsdefinerte primære analysen ble statistisk signifikans ikke nådd for de primære effektendepunktene ved uke 24.

En metanalyse av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (MMSE totalskår  $< 20$ ) fra seks fase III, placebokontrollerte, 6-måneders studier (inkludert monoterapistudier og studier med pasienter på en stabil dose acetylkolinesterasehemmere) viste at det var en statistisk signifikant effekt i favør av memantinbehandling på de kognitive, globale og funksjonelle domener. Hos pasienter med samtidig forverring i alle tre domener viste resultatene en statistisk signifikant effekt av memantin i å forhindre forverring. Dobbel så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21% vs. 11%,  $p<0.0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Memantin har en absolutt biotilgjengelighet på rundt 100 %.  $t_{max}$  er mellom 3 og 8 timer. Det finnes ingen indikasjoner på at mat påvirker absorpsjonen av memantin.

### Distribusjon

Daglige doser på 20 mg fører til steady-state plasmakonsentrasjoner av memantin fra 70 til 150 ng/ml (0,5 – 1  $\mu\text{mol}$ ) med store interindividuelle variasjoner. Når det ble gitt daglige doser på 5 til 30 mg, ble det beregnet en gjennomsnittlig cerebrospinalvæske (CSF)/serum-ratio på 0,52. Distribusjonsvolumet er omkring 10 l/kg. Cirka 45 % av memantin bindes til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

I menneskekroppen finnes ca. 80 % av sirkulerende memantinrelatert materiale som modersubstansen. Hovedmetabolitter i mennesket er N-3,5-dimetyl-gludantan, en isomerisk blanding av 4- og 6-hydrokso-memantin, og 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av disse metabolittene viser NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalysert metabolisme er vist *in vitro*.

I en studie der  $^{14}\text{C}$ -memantin ble gitt oralt, ble gjennomsnittlig 84 % av dosen gjenvunnet innen 20 dager, og mer enn 99 % ble utskilt renalt.

### Eliminasjon

Memantin elimineres på en monoeksponensiell måte med en terminal  $t_{1/2}$  på 60 til 100 timer. Hos frivillige med normal nyrefunksjon er total clearance ( $Cl_{tot}$ ) på inntil 170 ml/min/1,73  $\text{m}^2$ , og deler av total renal clearance oppnås ved tubulær sekresjon.

Renal håndtering innebærer også tubulær reabsorpsjon, muligens mediert av katione transportproteiner. Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7 til 9 (se avsnitt 4.4). Alkalisk urin kan være et resultat av drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler.

### Linearitet

Studier hos frivillige har vist lineær farmakokinetikk i doseområdet fra 10 til 40 mg.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en memantindose på 20 mg per dag tilsvarer CSF nivåene  $k_i$ -verdien ( $k_i$  = inhibisjonskonstant) til memantin, som er 0,5  $\mu\text{mol}$  i fremre hjernebark hos mennesker.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I korttidsstudier i rotter har memantin, som andre NMDA-antagonister, fremkalt neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-lesjoner) bare etter doser som fører til svært høye peak serumkonsentrasjoner. Ataksi og andre prekliniske tegn har forekommet forut for vakuolisering og nekrose. Siden virkningene ikke har blitt observert i langtidsstudier verken hos gnagere eller ikke-gnagere, er den kliniske relevansen av disse funnene ukjent.

Okulære endringer ble observert inkonsistent i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos gnagere og hunder, men ikke hos aper. Spesifikke oftalmoskopiske undersøkelser i kliniske studier med memantin har ikke vist okulære endringer.

Det ble observert fosfolipidose i pulmonære makrofager pga. opphopning av memantin i lysosomer hos gnagere. Denne virkningen er kjent fra andre virkestoffer med katione, amfifile egenskaper. Det kan være en mulig sammenheng mellom denne akkumulasjonen og vakuoliseringen som er observert i lunger. Denne virkningen ble bare observert ved høye doser i gnagere. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Det har ikke blitt observert gentoksisitet etter testing av memantin i standardtester. Det foreligger ingen bevis på karsinogenitet i livstidsstudier hos mus og rotter. Memantin var ikke teratogent i rotter og kaniner, selv ved maternalt toksiske doser, og det ble ikke funnet skadelige virkninger av memantin på fertilitet. Hos rotter ble det funnet redusert fostervekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Kaliumsorbat  
Sorbitol E420  
Vann, rensset

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

Når flasken er åpnet, bør innholdet brukes innen 3 måneder.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30°C.

Flasken med påmontert pumpe må oppbevares og transporteres i vertikal stilling.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Brune glassflasker (hydrolytisk klasse III) som inneholder enten 50, 100 eller 10 x 50 ml oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.



Før første gangs bruk må doseringspumpen skrues på flasken. For å fjerne lokket fra flasken, må lokket vris mot klokken og skrues av (figur 1).

1.



#### **Montering av doseringspumpen på flasken:**

Doseringspumpen fjernes fra plastposen og plasseres på toppen av flasken (figur 2). Pumperøret av plast føres ned i flasken. Hold flasken og skru doseringspumpen med klokken inntil den er godt festet (figur 3). Doseringspumpen trenger kun å skrues på én gang og skal aldri fjernes.

2.



3.



#### **Bruk av doseringspumpen:**

Toppen av doseringspumpen har to stillinger og er lett å vri rundt – mot klokken (ulåst) og med klokken (låst). Ikke trykk på toppen når doseringspumpen er låst. Oppløsningen kan bare doseres når doseringspumpen er ulåst. For å låse opp må toppen vris mot pilen, ca. 1/8 av en sirkel, inntil man kjenner motstand (figur 4).

4.

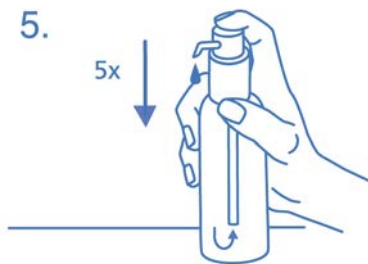


Doseringspumpen er nå klar til bruk.

**Før doseringspumpen brukes første gang:**

Doseringspumpen avgir ikke den riktige mengden oppløsning når den brukes for første gang. Pumpen må først lades ved å trykke toppen helt ned fem ganger etter hverandre (figur 5).

5.



Denne oppløsningen kastes. Neste gang doseringspumpen trykkes helt ned (tilvarende et pumpetrykk), blir riktig dose levert (1 pumpetrykk tilsvarer 0,5 ml oral oppløsning og inneholder 5 mg aktivt virkemiddel memantinhydroklorid (figur 6)).

6.



**Riktig bruk av doseringspumpen**

Flasken settes på en vannrett flate, for eksempel et bord, og brukes kun i loddrett stilling. Et glass med litt vann eller en skje holdes under tuten og pumpen trykkes rolig og bestemt ned (ikke for langsomt), helt til den stopper (figur 7 og figur 8).

7.



8.



Doseringspumpen kan nå slippes opp og er klar til neste pumpetrykk.

Doseringspumpen kan bare brukes til memantinhydroklorid oppløsning i medfølgende flaske, ikke til andre stoffer eller beholdere. Dersom pumpen ikke virker som den skal, ved riktig bruk og i henhold til bruksanvisningen, bør pasienten rådføre seg med legen eller apoteket. Doseringpumpen låses etter bruk.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/005-006  
EU/1/02/219/013

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første godkjenning: 15. mai 2002  
Dato for siste fornyelse: 15. mai 2007

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 5 mg tabletter, filmdrasjert  
Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert  
Ebixa 15 mg tabletter, filmdrasjert  
Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg memantinhydroklorid tilsvarende 4,15 mg memantin.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg memantinhydroklorid tilsvarende 12,46 mg memantin.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

De filmdrasjerte tablettene på 5 mg er hvite til off-white, ovale og avlange, filmdrasjerte med '5' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

De filmdrasjerte tablettene på 10 mg er lys gule til gule, ovale filmdrasjerte med delestrek og "10" inngravert på den ene siden og "M M" inngravert på den andre siden. Tablettene kan deles i to like doser.

De filmdrasjerte tablettene på 15 mg er oransje til grå-oransje, ovale og avlange, filmdrasjerte med '15' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

De filmdrasjerte tablettene på 20 mg er blekt røde til grå-røde, ovale og avlange, filmdrasjerte med '20' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens.

#### Dosering

Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens legemiddelinntak. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. Toleranse og dosering av memantin bør vurderes regelmessig, og helst innen tre måneder etter behandlingsstart. Klinisk nytte og hvordan pasienten tåler behandlingen bør vurderes regelmessig i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer. Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge terapeutisk effekt kan sees og pasienten tåler memantinbehandlingen. Seponering bør vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt eller hvis pasienten ikke lenger tåler behandlingen.

#### *Voksne*

### Dosetitrering

Anbefalt startdose er 5 mg per dag, med trinnvis økning i løpet av de 4 første ukene av behandlingen, frem til anbefalte vedlikeholdsdose nås på følgende måte:

#### Uke 1 (dag 1-7)

Pasienten bør ta én 5 mg filmdrasjert tablett per dag (hvit til off-white, oval-avlang) i 7 dager.

#### Uke 2 (dag 8-14)

Pasienten bør ta én 10 mg filmdrasjert tablett per dag (lys gul til gul, oval) i 7 dager.

#### Uke 3 (dag 15-21)

Pasienten bør ta én 15 mg filmdrasjert tablett per dag (grå-oransje, oval-avlang) i 7 dager.

#### Uke 4 (dag 22-28)

Pasienten bør ta én 20 mg filmdrasjert tablett per dag (grå-rød, oval-avlang) i 7 dager.

### Vedlikeholdsdose

Anbefalte vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

### *Eldre*

På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig (to tabletter én gang om dagen) som beskrevet ovenfor.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min) bør daglig dose være 10 mg. Hvis godt tolerert etter minst 7 dagers behandling kan dosen økes til 20 mg/dag i henhold til vanlig opptitreringsplan. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5-29 ml/min) bør daglig dose være 10 mg per dag.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er det ikke nødvendig med dosejustering. Det finnes ikke data om bruk av memantin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Administrasjon av Ebixa anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Barn og ungdom*

Det finnes ingen tilgjengelige data.

### *Administrasjonsmåte*

Ebixa bør administreres oralt én gang per dag, og bør tas til samme tid hver dag. Tablettene kan tas uavhengig av måltider.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfall eller pasienter som er predisponert for epilepsi.

Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller deksstrometorfan bør unngås. Disse substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til sentralnervesystemet (CNS)) kan derfor forekomme oftere eller være mer uttalte (se også pkt. 4.5).

Enkelte faktorer som kan øke pH-verdien i urin (se avsnitt 5.2 "Eliminasjon"), kan gjøre det nødvendig med nøye overvåking av pasienten. Disse faktorene inkluderer drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler. Urin-pH kan også bli økt ved tilstander av renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske utprøvingene ble pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA III-IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk ekskludert. På grunn av dette finnes det bare begrensede data, og pasienter med disse tilstandene bør overvåkes nøye.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

På grunn av de farmakologiske effektene og virkningsmekanismen til memantin, kan følgende interaksjoner forekomme:

- Virkningsmekanismen tilsier at effektene av L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forsterkes av samtidig behandling med NMDA-antagonister som f.eks. memantin. Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med de spasmolytiske stoffene dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og det kan være nødvendig med en dosejustering.
- Samtidig bruk av memantin og amantadin bør unngås på grunn av risiko for farmakotoksisk psykose. Begge substansene er kjemisk relaterte NMDA-antagonister. Det samme kan gjelde for ketamin og deksrometorfan (se også pkt. 4.4). Det finnes én publisert rapport om en mulig risiko også for kombinasjonen memantin og fenytoin.
- Andre virkestoffer som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin og nikotin som bruker det samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan også muligens interagere med memantin og innebære en mulig risiko for økte plasmanivåer.
- Det er mulig at serumnivået av hydroklortiazid (HCT) reduseres når memantin administreres sammen med HCT eller kombinasjonpreparater med HCT.
- Etter markedsføring er det rapportert enkelttilfeller av økt "international normalized ratio" (INR) hos pasienter som samtidig er behandlet med warfarin. Selv om det ikke er sett noen årsakssammenheng, anbefales nøye monitorering av protrombintid eller INR for pasienter som samtidig behandles med orale antikoagulantia.

I enkeltdose farmakokinetikk (PK)-studier hos unge friske personer ble det ikke observert relevante virkestoff-virkestoff interaksjoner av memantin med glyburid/metformin eller donepezil.

I en klinisk studie med unge friske pasienter ble det ikke sett relevant effekt av memantin på farmakokinetikken til galantamin.

Memantin hemmet ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin som inneholdt monooxygenase, epoksid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### *Graviditet*

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av memantin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer en mulig redusert intrauterin vekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker (se avsnitt 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Memantin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

##### *Amming*

Det er ikke kjent om memantin skiller ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme.

## Fertilitet

Det er ikke sett noen negativ effekt av memantin på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan Ebixa ha lett eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av bivirkningsprofil

I kliniske studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1784 pasienter behandlet med Ebixa og 1595 pasienter behandlet med placebo, var forekomst av bivirkninger med Ebixa den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i Ebixa-gruppen enn i placebogruppen var svimmelhet (henholdsvis 6.3% vs. 5.6%), hodepine (5.2% vs. 3.9%), forstoppelse (4.6% vs. 2.6%), søvnighet (3.4% vs. 2.2%) og hypertensjon (4.1% vs. 2,8%).

### Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, listet i tabellen, er observert i kliniske studier med Ebixa, og etter at produktet ble markedsført.

Bivirkninger er rangert etter organklasse. Følgende inndeling er brukt: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

ORGANKLASSESYSTEM	FREKVENS	BIVIRKNING
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Soppinfeksjoner
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet for legemidlet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Somnolens
	Mindre vanlige	Forvirring
	Mindre vanlige	Hallusinasjoner <sup>1</sup>
	Ikke kjent	Psykotiske reaksjoner <sup>2</sup>
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Balansesykdommer
	Mindre vanlige	Unormal gange
	Svært sjeldne	Anfall
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Venetrombose/tromboembolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspnø
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Forstoppelse
	Mindre vanlige	Oppkast
	Ikke kjent	Pankreatitt <sup>2</sup>
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyede leverfunksjonsverdier
	Ikke kjent	Hepatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Tretthet

<sup>1</sup> Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.

<sup>2</sup> Enkelttilfeller rapportert etter markedsføring.

Alzheimers sykdom er blitt forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Etter markedsføring er slike reaksjoner rapportert hos pasienter som er behandlet med Ebixa.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\*.

### **4.9 Overdosering**

Det er begrenset erfaring med overdose fra kliniske studier og etter markedsføring.

#### Symptomer

Relativt store overdoser (henholdsvis 200 mg og 105 mg/dag i 3 dager), har vært forbundet med enten bare tretthet, svakhet og/eller diare eller ingen symptomer. Ved overdoser på mindre enn 140 mg eller ukjent dose har pasientene hatt symptomer fra sentralnervesystemet (forvirring, søvnighet, somnolens, svimmelhet, agitasjon, aggresjon, hallusinasjoner og unormal gange) og/eller mage-tarmbesvær (oppkast og diare).

Ved den høyeste rapporterte overdosen har pasienten overlevd oralt inntak av 2000 mg memantin med symptomer fra sentralnervesystemet (koma i 10 dager og senere dobbeltsyn og agitasjon). Pasienten ble behandlet symptomatisk og med plasmaferease. Pasienten kom seg uten varige mén.

I et annet tilfelle med stor overdose overlevde også pasienten og ble restituert. Pasienten hadde fått 400 mg memantin oralt. Pasienten fikk symptomer fra sentralnervesystemet som rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampetendens, somnolens, stupor og bevisstløshet.

#### Behandling

Behandlingen er symptomatisk ved overdose. Det finnes ikke antidot mot forgiftning eller overdose. Standard prosedyrer for å fjerne virkestoffet, f.eks. mageskylling, aktivt kull (for å hindre potensiell enterohepatisk resirkulasjon), surgjøring av urinen og forsert diurese bør benyttes etter behov.

Ved tegn og symptomer på generell sentralnervesystem (CNS) overstimulering, bør en vurdere symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, Andre midler mot demens, ATC-kode: N06DX01.

Det er i økende grad bevis for at svikt i glutamaterg neurotransmisjon, særlig ved NMDA-reseptorer, bidrar til både symptomatikk og sykdomsutvikling i neurodegenerativ demens.

Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. Den modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til nevronal dysfunksjon.

#### Kliniske studier

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom ("mini mental state examination" (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (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).



En pivotal monoterapistudie med memantin i behandling av mild til moderat Alzheimers sykdom (MMSE totalskår ved baseline på 10-22) inkluderte 403 pasienter. Memantinbehandlede pasienter viste en statistisk signifikant bedre effekt enn placebobehandlede pasienter på de primære endepunktene: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0.003$ ) og CIBIC-plus ( $p=0.004$ ) ved uke 24 (last observation carried forward (LOCF)). I en annen monoterapistudie ved mild til moderat Alzheimers sykdom ble 470 pasienter randomisert (MMSE totalskår ved baseline på 11-23). I den på forhåndsdefinerte primære analysen ble statistisk signifikans ikke nådd for de primære effektendepunktene ved uke 24.

En metanalyse av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (MMSE totalskår  $< 20$ ) fra seks fase III, placebokontrollerte, 6-måneders studier (inkludert monoterapistudier og studier med pasienter på en stabil dose acetylkolinesterasehemmere) viste at det var en statistisk signifikant effekt i favør av memantinbehandling på de kognitive, globale og funksjonelle domener. Hos pasienter med samtidig forverring i alle tre domener viste resultatene en statistisk signifikant effekt av memantin i å forhindre forverring. Dobbel så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21% vs. 11%,  $p<0.0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Memantin har en absolutt biotilgjengelighet på rundt 100 %.  $t_{max}$  er mellom 3 og 8 timer. Det finnes ingen indikasjoner på at mat påvirker absorpsjonen av memantin.

### Distribusjon

Daglige doser på 20 mg fører til steady-state plasmakonsentrasjoner av memantin fra 70 til 150 ng/ml (0,5 – 1  $\mu$ mol) med store interindividuelle variasjoner. Når det ble gitt daglige doser på 5 til 30 mg, ble det beregnet en gjennomsnittlig cerebrospinalvæske (CSF)/serum-ratio på 0,52. Distribusjonsvolumet er omkring 10 l/kg. Cirka 45 % av memantin bindes til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

I menneskekroppen finnes ca. 80 % av sirkulerende memantinrelatert materiale som modersubstansen. Hovedmetabolitter i mennesket er N-3,5-dimetyl-gludantan, en isomerisk blanding av 4- og 6-hydroksey-memantin, og 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av disse metabolittene viser NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalysert metabolisme er vist *in vitro*.

I en studie der  $^{14}$ C-memantin ble gitt oralt, ble gjennomsnittlig 84 % av dosen gjenvunnet innen 20 dager, og mer enn 99 % ble utskilt renalt.

### Eliminasjon

Memantin elimineres på en monoeksponensiell måte med en terminal  $t_{1/2}$  på 60 til 100 timer. Hos frivillige med normal nyrefunksjon er total clearance ( $Cl_{tot}$ ) på inntil 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og deler av total renal clearance oppnås ved tubulær sekresjon.

Renal håndtering innebærer også tubulær reabsorpsjon, muligens mediert av katione transportproteiner. Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7 til 9 (se pkt. 4.4). Alkalisk urin kan være et resultat av drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler.

### Linearitet

Studier hos frivillige har vist lineær farmakokinetikk i doseområdet fra 10 til 40 mg.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en memantindose på 20 mg per dag tilsvarer CSF nivåene  $k_i$ -verdien ( $k_i$  = inhibisjonskonstant) til memantin, som er 0,5  $\mu$ mol i fremre hjernebark hos mennesker.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I korttidsstudier i rotter har memantin, som andre NMDA-antagonister, fremkalt neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-lesjoner) bare etter doser som fører til svært høye peak serumkonsentrasjoner. Ataksi og andre prekliniske tegn har forekommet forut for vakuolisering og nekrose. Siden virkningene ikke har blitt observert i langtidsstudier verken hos gnagere eller ikke-gnagere, er den kliniske relevansen av disse funnene ukjent.

Okulære endringer ble observert inkonsistent i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos gnagere og hunder, men ikke hos aper. Spesifikke oftalmoskopiske undersøkelser i kliniske studier med memantin har ikke vist okulære endringer.

Det ble observert fosfolipidose i pulmonære makrofager pga. opphopning av memantin i lysosomer hos gnagere. Denne virkningen er kjent fra andre virkestoffer med katione, amfifile egenskaper. Det kan være en mulig sammenheng mellom denne akkumulasjonen og vakuoliseringen som er observert i lunger. Denne virkningen ble bare observert ved høye doser i gnagere. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Det har ikke blitt observert gentoksisitet etter testing av memantin i standardtester. Det foreligger ingen bevis på karsinogenitet i livstidsstudier hos mus og rotter. Memantin var ikke teratogent i rotter og kaniner, selv ved maternalt toksiske doser, og det ble ikke funnet skadelige virkninger av memantin på fertilitet. Hos rotter ble det funnet redusert fostervekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjerne for 5/10/15/20 mg filmdrasjerte tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysskarmellosenatrium  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering for 5/10/15/20 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioksid

#### I tillegg for 10 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid, gul

#### I tillegg for 15 mg og 20 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid, gul og rød

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

4 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hver pakning inneholder 28 filmdrasjerte tablettar i 4 PVDC/PE/PVC/Al-blistar eller PP/Al-blistere med 7 filmdrasjerte tablettar á 5 mg, 7 filmdrasjerte tablettar á 10 mg, 7 filmdrasjerte tablettar á 15 mg og 7 filmdrasjerte tablettar á 20 mg.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/022  
EU/1/02/219/036

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første godkjenning: 15. mai 2002  
Dato for siste fornyelse: 15. mai 2007

## **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **VEDLEGG II**

- A. PRODUSENT ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR ELLER KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. PRODUSENT ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
DANMARK

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt (Se vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2)

## **C. ANDRE VILKÅR ELLER KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i modul 1.8.2. av markedsføringstillatelsen, samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR BLISTERPAKNINGEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 10 mg tablett, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Filmdrasjerte tablett**

14 tablett, filmdrasjerte.

28 tablett, filmdrasjerte.

30 tablett, filmdrasjerte.

42 tablett, filmdrasjerte.

49 x 1 tablett, filmdrasjerte.

50 tablett, filmdrasjerte.

56 tablett, filmdrasjerte.

56 x 1 tablett, filmdrasjerte.

70 tablett, filmdrasjerte.

84 tablett, filmdrasjerte.

98 tablett, filmdrasjerte.

98 x 1 tablett, filmdrasjerte.

100 tablett, filmdrasjerte.

100 x 1 tablett, filmdrasjerte.

112 tablett, filmdrasjerte.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**



**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/016 14 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/007 28 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/001 30 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/017 42 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/010 49 x 1 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/002 50 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/008 56 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/014 56 x 1 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/018 70 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/019 84 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/020 98 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/015 98 x 1 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/003 100 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/011 100 x 1 tabletter, filmdrasjerte.  
EU/1/02/219/009 112 tabletter, filmdrasjerte.

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 10 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKEN FOR DELPAKNING / DEL AV FLERPAKNING (UTEN "BLUE BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 10 mg tablett, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjert  
50 tabletter, filmdrasjert.  
98 tabletter, filmdrasjert  
Del av flerpakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/021 980 (10 pakninger med 98) filmdrasjerte tabletter  
EU/1/02/219/012 1000 (20 pakninger med 50) filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 10 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
YTRE EMBALLASJE PÅ FLERPAKNINGER INNPAKKET I FOLIE (INKLUDERT "BLUE  
BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjert  
Flerpakning: 980 (10 pakninger med 98) tabletter, filmdrasjert.  
Flerpakning: 1000 (20 pakninger med 50) tabletter, filmdrasjert.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/021 980 (10 pakninger med 98) filmdrasjerte tabletter  
EU/1/02/219/012 1000 (20 pakninger med 50) filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 10 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING FOR TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}  
Se påtrykt stempel.

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:  
Se påtrykt stempel

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**ESKE OG ETIKETT FOR FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 5 mg /pumpetrykk oral oppløsning  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hvert pumpetrykk gir 0,5 ml oppløsning som inneholder 5 mg memantinhydroklorid og tilsvarer 4,16 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Oppløsningen inneholder også kaliumsorbat og sorbitol E420  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral oppløsning.

50 ml.

100 ml.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI**

En gang daglig.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Brukes innen 3 måneder etter flasken er åpnet.



**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/005 50 ml.  
EU/1/02/219/006 100 ml.

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**ESKEN OG ETIKETTEN FOR FLASKE SOM DELPAKNING/DEL AV FLERPAKNING (UTEN "BLUE BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert pumpetrykk gir 0,5 ml oppløsning som inneholder 5 mg memantinhydroklorid og tilsvarer 4,16 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Oppløsningen inneholder også kaliumsorbat og sorbitol E420.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral oppløsning.  
50 ml.  
Del av flerpakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

En gang daglig.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Brukes innen 3 måneder etter flasken er åpnet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/013 500 ml (10 flasker med 50 ml)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**MERKING PÅ YTTEREMBALLASJE TIL FLERPAKNING INNPAKKET I FOLIE (INKLUDELERER "BLUE BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert pumpetrykk gir 0,5 ml oppløsning som inneholder 5 mg memantinhydroklorid og tilsvarer 4,16 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Oppløsningen inneholder også kaliumsorbat og sorbitol E420  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral oppløsning.  
Flerpakning: 500 ml ( 10 flasker med 50 ml) oral oppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

En gang daglig.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Brukes innen 3 måneder etter flasken er åpnet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/013 500 ml (10 flasker med 50 ml)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR 28 TABLETTER – STARTPAKNING – 4 UKERS BEHANDLINGSPLAN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 5 mg tabletter, filmdrasjert  
Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert  
Ebixa 15 mg tabletter, filmdrasjert  
Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg memantinhydroklorid tilsvarende 4,15 mg memantin.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg memantinhydroklorid tilsvarende 12,46 mg memantin.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Startpakning  
Hver pakning med 28 filmdrasjerte tabletter, for en 4 ukers behandlingsplan inneholder:  
7 filmdrasjerte tabletter av Ebixa 5 mg  
7 filmdrasjerte tabletter av Ebixa 10 mg  
7 filmdrasjerte tabletter av Ebixa 15 mg  
7 filmdrasjerte tabletter av Ebixa 20 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI**

En gang daglig.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

Ta bare en tablett daglig

Ebixa 5 mg  
Memantinhydroklorid  
Uke 1, Dag 1 2 3 4 5 6 7  
7 filmdrasjerte tabletter Ebixa 5 mg

Ebixa 10 mg  
Memantinhydroklorid  
Uke 2, Dag 8 9 10 11 12 13 14  
7 filmdrasjerte tabletter Ebixa 10 mg

Ebixa 15 mg  
Memantinhydroklorid  
Uke 3, Dag 15 16 17 18 19 20 21  
7 filmdrasjerte tabletter Ebixa 15 mg

Ebixa 20 mg  
Memantinhydroklorid  
Uke 4, Dag 22 23 24 25 26 27 28  
7 filmdrasjerte tabletter Ebixa 20 mg

For fortsettelse av behandlingen, vennligst rådfør deg med din lege.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottoliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/022 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/036 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg tabletter, filmdrasjert.

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tablettar

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
KARTONG MED BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 20 mg tablett, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert.  
14 tablett, filmdrasjert.  
28 tablett, filmdrasjert.  
42 tablett, filmdrasjert.  
49 x 1 tablett, filmdrasjert.  
56 tablett, filmdrasjert.  
56 x 1 tablett, filmdrasjert.  
70 tablett, filmdrasjert.  
84 tablett, filmdrasjert.  
98 tablett, filmdrasjert.  
98 x 1 tablett, filmdrasjert.  
100 x 1 tablett, filmdrasjert.  
112 tablett, filmdrasjert.  
840 (20 x 42) tablett, filmdrasjert.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI**

En gang daglig.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/023 14 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/024 28 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/025 42 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/026 49 x 1 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/027 56 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/028 56 x 1 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/029 70 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/030 84 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/031 98 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/032 98 x 1 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/033 100 x 1 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/034 112 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/037 14 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/038 28 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/039 42 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/040 49 x 1 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/041 56 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/042 56 x 1 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/043 70 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/044 84 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/045 98 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/046 98 x 1 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/047 100 x 1 tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/048 112 tabletter, filmdrasjert.

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 20 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
KARTONG SOM DELPAKNING/DEL AV FLERPAKNING (UTEN "BLUE BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjert  
42 filmdrasjerte tabletter.  
Del av flerpakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI**

En gang daglig.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/035 840 (20 pakninger med 42) tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/049 840 (20 pakninger med 42) tabletter, filmdrasjert.

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.:

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 20 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
MERKING PÅ YTTEREMBALLASJE TIL FLERPAKNING INNPAKKET I FOLIE  
(INKLUDERER "BLUE BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjert  
Flerpakning: 840 (20 pakninger med 42) filmdrasjerte tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

En gang daglig.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Denmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/219/035 840 (20 pakninger med 42) tabletter, filmdrasjert.  
EU/1/02/219/049 840 (20 pakninger med 42) tabletter, filmdrasjert.

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 20 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER MED TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}  
Se påtrykt stempel

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.  
Se påtrykt stempel

**5. ANNET**

Man → Tirs → Ons → Tors → Fre → Lør → Søn



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjerte** Memantinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Ebixa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ebixa
3. Hvordan du bruker Ebixa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ebixa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ebixa er og hva det brukes mot**

Ebixa inneholder virkestoffet memantinhydroklorid. Det tilhører en legemiddelgruppe kjent som midler mot demens.

Hukommelsestap ved Alzheimers sykdom skyldes en forstyrrelse i signaloverføringen i hjernen. Hjernen inneholder såkalte N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer som er involvert i overføring av nervesignaler som er viktige for læring og hukommelse. Ebixa hører til en gruppe medisiner som kalles NMDA-reseptorantagonister. Ebixa virker på disse NMDA-reseptorene for å forbedre overføringen av neresignaler og hukommelsen.

Ebixa brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ebixa**

##### **Bruk ikke Ebixa**

- hvis du er allergisk overfor memantin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ebixa:

- dersom du tidligere har hatt epileptiske anfall
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt, eller hvis du lider av hjertesvikt eller av ukontrollert høyt blodtrykk (hypertensjon).

I disse tilfellene må behandlingen overvåkes nøye, og effekten av behandlingen med Ebixa må vurderes jevnlig av legen din.

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, må legen overvåke nyrefunksjonen din nøye og om nødvendig tilpasse memantindosene i henhold til det.

Samtidig bruk av legemidler som amantadin (for behandling av Parkinsons sykdom), ketamin (et middel vanligvis brukt for å fremkalle narkose), dekstrometorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

**Barn og ungdom**

Ebixa bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Ebixa:**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Virkningene av spesielt følgende medisiner kan endres av Ebixa, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

- amantadin, ketamin, dekstrometorfan
- dantrolen, baklofen
- cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin
- hydroklortiazid (eller enhver annen kombinasjon med hydroklortiazid)
- antikolinergika (stoffer som vanligvis brukes for å behandle problemer eller kramper i tarmen)
- antikonvulsiva (stoffer som brukes for å hindre og lindre krampeanfallet)
- barbiturater (stoffer som vanligvis brukes som sovemiddel)
- dopaminergerge agonister (stoffer som L-dopa, bromokriptin)
- neuroleptika (stoffer som brukes i behandlingen av mentale lidelser)
- perorale antikoagulantia (stoffer som brukes for å hindre blodpropp)

Hvis du kommer på sykehus, må du si fra til legen at du bruker Ebixa.

### **Inntak av Ebixa sammen med mat og drikke**

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nedsatt nyrefunksjon) eller alvorlige urinveisinfeksjoner, ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Graviditet**

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

### **Amming**

Kvinner som tar Ebixa, bør ikke amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Legen vil fortelle deg hvorvidt sykdommen påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner. I tillegg kan Ebixa påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

### 3. Hvordan du bruker Ebixa

Bruk alltid Ebixa slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose av Ebixa for voksne og eldre er 20 mg daglig. Denne dosen økes gradvis etter følgende daglige behandlingsskjema for å redusere risikoen for bivirkninger:

uke 1	en halv 10 mg tablett
uke 2	én 10 mg tablett
uke 3	én og en halv 10 mg tablett
uke 4 og videre	to 10 mg tabletter én gang om dagen

Vanlig startdose er en halv tablett én gang om dagen (1x 5 mg) i den første uken. Dette økes til en tablett én gang om dagen (1x 10 mg) i den andre uken, og til 1 og en halv tablett én gang om dagen i den tredje uken. Fra den fjerde uken og videre fremover er vanlig dose 2 tabletter én gang om dagen (1x 20 mg).

#### Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, vil legen avgjøre hvilken dose som passer i ditt tilfelle. I slike tilfeller bør legen undersøke nyrefunksjonen ved gitte intervaller.

#### Inntak

Ebixa bør tas oralt én gang om dagen. For at medisinen skal virke hensiktsmessig, må du ta den på samme tid hver dag. Tablettene bør svelges med litt vann. Tablettene kan tas uavhengig av måltider.

#### Behandlingens varighet

Fortsett å ta Ebixa så lenge som du merker nytte av medisinen og du ikke opplever bivirkninger som du ikke kan leve med. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

#### Dersom du tar for mye av Ebixa

- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Ebixa. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Ebixa, må du ta kontakt med legen eller få medisinsk råd ettersom det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

#### Dersom du har glemt å ta Ebixa

- Hvis du har glemt å ta en dose med Ebixa, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.
- Du må ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

*Vanlige (påvirker en til ti av 100 brukere):*

- Hodepine, søvnighet, forstoppelse, forhøyede leverfunksjonsverdier, svimmelhet, balansesykdommer, kortpustethet, høyt blodtrykk og overfølsomhet for legemidlet.

*Mindre vanlige (påvirker en til ti av 1000 brukere):*

- Tretthet, soppinfeksjon, forvirring, hallusinasjoner, oppkast, unormal gange, hjertesvikt og venøs blodpropp (trombose/tromboembolisme)

*Svært sjeldne (påvirker færre enn én til ti av 10 000 brukere):*

- Anfall

*Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):*

- Pankreatitt, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Dette er rapportert hos pasienter som er behandlet med Ebixa.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V\*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ebixa**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ebixa**

- Virkestoff er memantinhydroklorid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.
- Hjelpstoffer i tablettkjernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellose natrium, kolloid, vannfri silika og magnesiumstearat; og i filmdrasjering: hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E 171) og jernoksid, gul (E 172)

### **Hvordan Ebixa ser ut og innholdet i pakningen**

Ebixa-tabletter er lys gule til gule, ovale filmdrasjerte med delestrek og "10" inngravert på den ene siden og "M M" inngravert på den andre siden. Tablettene kan deles i to like doser.

Ebixa-tabletter fås i blisterpakninger på 14 tabletter, 28 tabletter, 30 tabletter, 42 tabletter, 49 x 1 tabletter, 50 tabletter, 56 tabletter, 56 x 1 tabletter, 70 tabletter, 84 tabletter, 98 tabletter, 98 x 1 tabletter, 100 tabletter, 100 x 1 tabletter, 112 tabletter, 980 (10 x 98) tabletter eller 1000 (20 x 50) tabletter. 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter finnes i endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og Tilvirker**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **Belgique/België/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 7979

#### **Lietuva**

H. Lundbeck A/S, Dānija  
Tel: + 45 36301311

#### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

#### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

#### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

#### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

#### **Malta**

H. Lundbeck A/S, Danmark  
Tel: + 45 36301311

#### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

#### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

#### **Eesti**

H. Lundbeck A/S, Taani  
Tel: + 45 36301311

#### **Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

#### **Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

#### **Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 266 9108

#### **España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

#### **Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

#### **France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

#### **Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 3649 210

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

H. Lundbeck A/S, Danija  
Tel: + 45 36301311

**România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4069 98200

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i MM/YYYY**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning** Memantinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Ebixa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ebixa
3. Hvordan du bruker Ebixa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ebixa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ebixa er og hva det brukes mot**

Ebixa inneholder virkestoffet memantinhydroklorid. Det tilhører en legemiddelgruppe kjent som midler mot demens.

Hukommelsestap ved Alzheimers sykdom skyldes en forstyrrelse i signaloverføringen i hjernen. Hjernen inneholder såkalte N-Metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer som er involvert i overføring av nervesignalene som er viktige for læring og hukommelse. Ebixa hører til en gruppe medisiner som kalles NMDA-reseptorantagonister. Ebixa virker på disse NMDA-reseptorene for å forbedre overføringen av nervesignaler og hukommelsen.

Ebixa brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ebixa**

##### **Bruk ikke Ebixa**

- hvis du er allergisk overfor memantin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ebixa:

- dersom du tidligere har hatt epileptiske anfall
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt, eller hvis du lider av hjertesvikt eller av ukontrollert høyt blodtrykk (hypertensjon).

I disse tilfellene må behandlingen overvåkes nøye, og effekten av behandlingen med Ebixa må vurderes jevnlig av legen din.



Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, må legen overvåke nyrefunksjonen din nøye og om nødvendig tilpasse memantindosene i henhold til det.

Samtidig bruk av legemidler som amantadin (for behandling av Parkinsons sykdom), ketamin (et middel vanligvis brukt for å fremkalle narkose), deksametorfan (vanligvis mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

### **Barn og ungdom**

Ebixa bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Ebixa**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Virkningene av spesielt følgende medisiner kan endres av Ebixa, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

- amantadin, ketamin, deksametorfan
- dantrolen, baklofen
- cimetidin, ranitidin
- prokainamid, kinidin, kinin
- nikotin
- hydroklortiazid (eller enhver annen kombinasjon med hydroklortiazid)
- antikolinergika (stoffer som vanligvis brukes for å behandle problemer eller kramper i tarmen)
- antikonvulsiva (stoffer som brukes for å hindre og lindre krampeanfall)
- barbiturater (stoffer som vanligvis brukes som sovemiddel)
- dopaminerge agonister (stoffer som L-dopa, bromokriptin)
- neuroleptika (stoffer som brukes i behandlingen av mentale lidelser)
- perorale antikoagulantia (stoffer som brukes for å hindre blodpropp)

Hvis du kommer på sykehus, må du si fra til legen at du bruker Ebixa.

### **Inntak av Ebixa sammen med mat og drikke**

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nedsatt nyrefunksjon) eller alvorlige urinveisinfeksjoner, ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid..

#### **Graviditet**

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

#### **Amming**

Kvinner som tar Ebixa, bør ikke amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Legen vil fortelle deg hvorvidt sykdommen påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

I tillegg kan Ebixa påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

### **Ebixa inneholder sorbitol**

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Legen din vil råde deg.

Legemidlet inneholder også kalium, mindre enn 1 mmol(39 mg) pr. dose, dvs. det er nesten kaliumfritt.

### **3. Hvordan du bruker Ebixa**

Bruk alltid Ebixa slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Et pumpetrykk inneholder 5 mg memantinhydroklorid.

Anbefalt dose av Ebixa for voksne og eldre er fire pumpetrykk tilsvarende 20 mg en gang daglig. Denne dosen økes gradvis etter følgende daglige behandlingsskjema for å redusere risikoen for bivirkninger:

uke 1	et pumpetrykk
uke 2	to pumpetrykk
uke 3	tre pumpetrykk
uke 4 og videre	fire pumpetrykk

Vanlig startdose er ett pumpetrykk én gang daglig (1x 5 mg) i den første uken. Denne dosen økes til to pumpetrykk én gang daglig (1x 10 mg) i den andre uken, og til tre pumpetrykk én gang daglig (1 x 15 mg) i den tredje uken. Fra den fjerde uken er anbefalt dose fire pumpetrykk én gang daglig (1x 20 mg).

### **Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon**

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, vil legen avgjøre hvilken dose som passer i ditt tilfelle. I slike tilfeller bør legen undersøke nyrefunksjonen ved gitte intervaller.

### **Inntak**

Ebixa bør tas oralt én gang om dagen. For at medisinen skal virke hensiktsmessig, må du ta den på samme tid hver dag. Oppløsningen bør svelges med litt vann. Oppløsningen kan tas uavhengig av måltider.

For detaljert bruksanvisning og håndtering av produktet, se til slutt i dette pakningsvedlegget

### **Behandlingens varighet**

Fortsett å ta Ebixa så lenge som du merker nytte av medisinen og du ikke opplever bivirkninger som du ikke kan leve med. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

### **Dersom du tar for mye av Ebixa**

- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Ebixa. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".

- Hvis du tar en stor overdose med Ebixa, må du ta kontakt med legen eller få medisinsk råd ettersom det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

### **Dersom du har glemt å ta Ebixa**

- Hvis du har glemt å ta en dose med Ebixa, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.
- Du må ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

*Vanlige (påvirker en til 10 av 100 brukere):*

- Hodepine, søvnighet, forstoppelse, forhøyede leverfunksjonsverdier, svimmelhet, balansesykdommer, kortpustethet, høyt blodtrykk og overfølsomhet for legemidlet.

*Mindre vanlige (påvirker en til 10 av 1000 brukere):*

- Tretthet, soppinfeksjon, forvirring, hallusinasjoner, oppkast, unormal gange, hjertesvikt og venøs blodpropp (trombose /tromboembolisme).

*Svært sjeldne (påvirker færre enn én til ti av 10 000 brukere):*

- Anfall

*Ikke kjent ( kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):*

- Pankreatitt, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Dette er rapportert hos pasienter som er behandlet med Ebixa.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V\*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ebixa**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på flaskeetiketten etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Når flasken er åpnet, bør innholdet brukes innen 3 måneder.

Flasken med påmontert pumpe må oppbevares og transporteres i stående stilling.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Ebixa

Virkestoff er memantinhydroklorid. Hvert pumpetrykk gir 0,5 ml oppløsning som inneholder 5 mg memantinhydroklorid og tilsvarer 4,16 mg memantin.

Andre innholdsstoffer er kaliumsorbat, sorbitol E420 og renset vann.

### Hvordan Ebixa ser ut og innholdet i pakningen

Ebixa oral oppløsning er en klar, fargeløs til lys gulaktig oppløsning.

Ebixa oral oppløsning fås i flasker på 50 ml, 100 ml eller 10 x 50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og Tilvirker

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **Belgique/België/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 7979

#### **Lietuva**

H. Lundbeck A/S, Dānija  
Tel: + 45 36301311

#### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

#### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

#### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

#### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

#### **Malta**

H. Lundbeck A/S, Danmark  
Tel: + 45 36301311

#### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

#### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

#### **Eesti**

H. Lundbeck A/S, Taani  
Tel: + 45 36301311

#### **Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 6448263

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

H. Lundbeck A/S, Danija  
Tel: + 45 36301311

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 266 9108

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4069 98200

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i MM/YYYY**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

### **Bruksanvisning for riktig bruk av pumpen**

Ebixa tas én gang daglig til samme tid hver dag, sammen med litt vann. Oppløsningen kan tas med eller uten mat.

Oppløsningen må ikke helles eller pumpes direkte i munnen fra flasken eller pumpen.

Bruk pumpen til å måle ut oppløsningen på en skje eller i et glass vann.

### **Fjern lokket fra flasken:**

For å fjerne lokket, vri det mot klokken og skru helt av (figur 1).

1.



### **Å montere doseringspumpen på flasken:**

Doseringspumpen fjernes fra plastposen (figur 2) og plasseres på flasken. Pumperøret av plast føres forsiktig ned i flasken. Hold doseringspumpen fast mot flasken og skru med klokken inntil den er ordentlig festet (figur 3). Doseringspumpen trengs kun å skrues på før første gangs bruk og skal aldri fjernes.

2.



3.



### **Hvordan doseringspumpen virker:**

Toppen av doseringspumpen har to stillinger og er lett å vri

- mot klokken for å låse opp
- med klokken for å låse.

Ikke trykk toppen ned når doseringspumpen er låst. Oppløsningen kan bare doseres når doseringspumpen er ulåst. For å låse opp pumpen må toppen vris i pilens retning ca. 1/8 av en sirkel, inntil du kjenner motstand (figur 4). Doseringspumpen er nå klar til bruk.

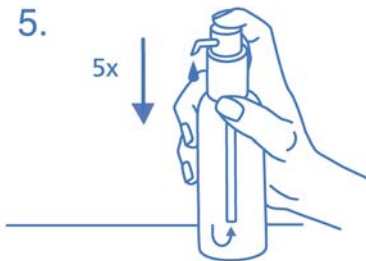
4.



**Før doseringspumpen brukes første gang:**

Doseringspumpen avgir ikke den riktige mengden oppløsning når den brukes for første gang. Pumpen må først lades ved å trykke toppen helt ned fem ganger etter hverandre (figur 5).

5.



Denne oppløsningen kastes. Neste gang doseringspumpen trykkes helt ned (tilsvarende et pumpetrykk), blir riktig dose levert (figur 6).

6.



**Riktig bruk av doseringspumpen:**

Flasken settes på en vannrett flate, for eksempel et bord, og skal kun brukes i loddrett stilling. Hold et glass med litt vann eller en skje under tuten og trykk pumpen rolig og bestemt ned, men ikke for langsomt (figur 7 og figur 8).

7.



8.



Doseringspumpen kan nå slippes og er klar til neste pumpetrykk.

Doseringspumpen skal kun brukes til Ebixa-oppløsningen i medfølgende flaske, ikke til andre stoffer eller beholdere. Dersom pumpen ikke virker som den skal, rådfør deg med legen eller apoteket. Lås doseringspumpen etter bruk.



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Ebixa 5 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Ebixa 15 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjerte**  
Memantinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Ebixa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ebixa
3. Hvordan du bruker Ebixa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ebixa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ebixa er og hva det brukes mot**

Ebixa inneholder virkestoffet memantinhydroklorid. Det tilhører en legemiddelgruppe kjent som midler mot demens.

Hukommelsestap ved Alzheimers sykdom skyldes en forstyrrelse i signaloverføringen i hjernen. Hjernen inneholder såkalte N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer som er involvert i overføring av nervesignaler som er viktige for læring og hukommelse. Ebixa hører til en gruppe medisiner som kalles NMDA-reseptorantagonister. Ebixa virker på disse NMDA-reseptorene for å forbedre overføringen av nervesignaler og hukommelsen.

Ebixa brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ebixa**

##### **Bruk ikke Ebixa**

- hvis du er allergisk overfor memantin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt. 6)

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ebixa:

- dersom du tidligere har hatt epileptiske anfall
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt, eller hvis du lider av hjertesvikt eller av ukontrollert høyt blodtrykk (hypertensjon).

I disse tilfellene må behandlingen overvåkes nøye, og effekten av behandlingen med Ebixa må vurderes jevnlig av legen din.

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, må legen overvåke nyrefunksjonen din nøye og om nødvendig tilpasse memantindosene i henhold til det.

Samtidig bruk av legemidler som amantadin (for behandling av Parkinsons sykdom), ketamin (et middel vanligvis brukt for å fremkalle narkose), dekstretorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

### **Barn og ungdom**

Ebixa bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Ebixa**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Virkningene av spesielt følgende medisiner kan endres av Ebixa, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

- amantadin, ketamin, dekstretorfan
- dantrolen, baklofen
- cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin
- hydroklortiazid (eller enhver annen kombinasjon med hydroklortiazid)
- antikolinergika (stoffer som vanligvis brukes for å behandle problemer eller kramper i tarmen)
- antikonvulsiva (stoffer som brukes for å hindre og lindre krampeanfall)
- barbiturater (stoffer som vanligvis brukes som sovemiddel)
- dopaminerge agonister (stoffer som L-dopa, bromokriptin)
- neuroleptika (stoffer som brukes i behandlingen av mentale lidelser)
- perorale antikoagulantia (stoffer som brukes for å hindre blodpropp)

Hvis du kommer på sykehus, må du si fra til legen at du bruker Ebixa.

### **Inntak av Ebixa sammen med mat og drikke**

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nedsatt nyrefunksjon) eller alvorlige urinveisinfeksjoner, ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### **Graviditet**

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

#### **Amming**

Kvinner som tar Ebixa, bør ikke amme.

## Kjøring og bruk av maskiner

Legen vil fortelle deg hvorvidt sykdommen påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner. I tillegg kan Ebixa påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

## 3. Hvordan du bruker Ebixa

Startpakningen med Ebixa skal kun brukes ved behandlingens begynnelse.

Bruk alltid Ebixa slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt behandlingsdose av 20 mg per dag oppnås ved en gradvis økning av Ebixa dosen i løpet av de første 3 ukene av behandlingen. Behandlingsskjemaet er også indikert på pakningen for innledende behandling. Ta en tablett én gang om dagen.

Uke 1 (dag 1-7):

Ta en 5 mg tablett én gang om dagen (hvit til off-white, oval-avlang) i 7 dager.

Uke 2 (dag 8-14):

Ta en 10 mg tablett én gang om dagen (lys gul til gul, oval) i 7 dager.

Uke 3 (dag 15-21):

Ta en 15 mg tablett én gang om dagen (grå-oransje, oval-avlang) i 7 dager.

Uke 4 (dag 22-28):

Ta en 20 mg tablett én gang om dagen (grå-rød, oval-avlang) i 7 dager.

Uke 1	5 mg tablett
Uke 2	10 mg tablett
Uke 3	15 mg tablett
Uke 4 og videre fremover	20 mg tablett en gang om dagen.

## Vedlikeholdsdose

Anbefalt daglig dose er 20 mg én gang om dagen.

For fortsettelse av behandlingen, vennligst rådfør deg med legen din.

## Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, vil legen avgjøre hvilken dose som passer i ditt tilfelle. I slike tilfeller bør legen undersøke nyrefunksjonen ved gitte intervaller.

## Inntak

Ebixa bør tas oralt én gang om dagen. For at medisinen skal virke hensiktsmessig, må du ta den på samme tid hver dag. Tablettene bør svelges med litt vann. Tablettene kan tas uavhengig av måltider.

## Behandlingens varighet

Fortsett å ta Ebixa så lenge som du merker nytte av medisinen og du ikke opplever bivirkninger som du ikke kan leve med. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

## Dersom du tar for mye av Ebixa

- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Ebixa. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Ebixa, må du ta kontakt med legen eller få medisinsk råd ettersom det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

## Dersom du har glemt å ta Ebixa

- Hvis du har glemt å ta en dose med Ebixa, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.
- Du må ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

*Vanlige (påvirker en til 10 av 100 brukere):*

- Hodepine, søvnighet, forstoppelse, forhøyede leverfunksjonsverdier, svimmelhet, balansesykdommer, kortpustethet, høyt blodtrykk og overfølsomhet for legemidlet.

*Mindre vanlige (påvirker en til 10 av 1000 brukere):*

- Tretthet, soppinfeksjon, forvirring, hallusinasjoner, oppkast, unormal gange, hjertesvikt og venøs blodpropp (trombose/tromboembolisme)

*Svært sjeldne (påvirker færre enn én av 10 000 brukere):*

- Anfall

*Ikke kjent (Hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):*

- Pankreatitt, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Dette er rapportert hos pasienter som er behandlet med Ebixa.

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\\*](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Ebixa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ebixa**

- Virkestoffet er memantinhydroklorid. Hver tablett inneholder 5/10/15/20 mg med memantinhydroklorid tilsvarende 4,15/8,31/12,46/16,62 mg memantin.
- Andre innholdsstoffer i Ebixa 5/10/15 og 20 mg filmdrasjerte tabletter er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, alle i tablettkjernen; og hypromellose, macrogol 400, titandioksid (E 171), og i tillegg, for Ebixa 10 mg filmdrasjerte tabletter jernoksid, gul (E 172) og for Ebixa 15 mg og Ebixa 20 mg filmdrasjerte tabletter, jernoksid gul og rød (E 172), alle i filmdrasjeringen.

### **Hvordan Ebixa ser ut og innholdet i pakningen**

Ebixa 5 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til off-white, ovale-avlange med '5' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

Ebixa 10 mg filmdrasjerte tabletter er lys gule til gule, ovale filmdrasjerte med delestrek og "10" inngravert på den ene siden og "M M" inngravert på den andre siden. Tablettene kan deles i to like doser.

Ebixa 15 mg filmdrasjerte tabletter er oransje til grå-oransje, ovale-avlange med '15' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

Ebixa 20 mg filmdrasjerte tabletter er blek-røde til grå-røde, ovale-avlange med '20' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

En startpakning inneholder 28 tabletter i 4 blistere med 7 tabletter Ebixa 5 mg, 7 tabletter Ebixa 10 mg, 7 tabletter Ebixa 15 mg og 7 tabletter Ebixa 20 mg.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og Tilvirker**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Denmark.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**Belgique/België/Belgien**  
Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 7979

**Lietuva**  
H. Lundbeck A/S, Dānija  
Tel: + 45 36301311

**България**  
Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

**Luxembourg/Luxemburg**  
Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

**Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

**Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

**Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

**Eesti**

H. Lundbeck A/S, Taani  
Tel: + 45 36301311

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 6448263

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

H. Lundbeck A/S, Danija  
Tel: + 45 36301311

**Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

**Malta**

H. Lundbeck A/S, Danmark  
Tel: + 45 36301311

**Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 266 9108

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4069 98200

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i MM/YYYY**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjerte** Memantinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ebixa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta vite før du bruker Ebixa
3. Hvordan du bruker Ebixa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ebixa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ebixa er og hva det brukes mot**

Ebixa inneholder virkestoffet memantinhydroklorid. Det tilhører en legemiddelgruppe kjent som midler mot demens.

Hukommelsestap ved Alzheimers sykdom skyldes en forstyrrelse i signaloverføringen i hjernen. Hjernen inneholder såkalte N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer som er involvert i overføring av nervesignaler som er viktige for læring og hukommelse. Ebixa hører til en gruppe medisiner som kalles NMDA-reseptorantagonister. Ebixa virker på disse NMDA-reseptorene for å forbedre overføringen av nervesignaler og hukommelsen.

Ebixa brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ebixa**

##### **Bruk ikke Ebixa**

- hvis du er allergisk overfor memantin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ebixa:

- dersom du tidligere har hatt epileptiske anfall
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt, eller hvis du lider av hjertesvikt eller av ukontrollert høyt blodtrykk (hypertensjon).

I disse tilfellene må behandlingen overvåkes nøye, og effekten av behandlingen med Ebixa må vurderes jevnlig av legen din.



Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, må legen overvåke nyrefunksjonen din nøye og om nødvendig tilpasse memantindosene i henhold til det.

Samtidig bruk av legemidler som amantadin (for behandling av Parkinsons sykdom), ketamin (et middel vanligvis brukt for å fremkalle narkose), dekstrometorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

### **Barn og ungdom**

Ebixa bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Ebixa**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Virkningene av spesielt følgende medisiner kan endres av Ebixa, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

- amantadin, ketamin, dekstrometorfan
- dantrolen, baklofen
- cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin
- hydroklortiazid (eller enhver annen kombinasjon med hydroklortiazid)
- antikolinergika (stoffer som vanligvis brukes for å behandle problemer eller kramper i tarmen)
- antikonvulsiva (stoffer som brukes for å hindre og lindre krampeanfallet)
- barbiturater (stoffer som vanligvis brukes som sovemiddel)
- dopaminerge agonister (stoffer som L-dopa, bromokriptin)
- neuroleptika (stoffer som brukes i behandlingen av mentale lidelser)
- perorale antikoagulantia (stoffer som brukes for å hindre blodpropp)

Hvis du kommer på sykehus, må du si fra til legen at du bruker Ebixa.

### **Inntak av Ebixa sammen med mat og drikke**

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nedsatt nyrefunksjon) eller alvorlige urinveisinfeksjoner, ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Graviditet**

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

### **Amming**

Kvinner som tar Ebixa, bør ikke amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Legen vil fortelle deg hvorvidt sykdommen påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner. I tillegg kan Ebixa påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

### 3. Hvordan du bruker Ebixa

Bruk alltid Ebixa slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose av Ebixa for voksne og eldre er 20 mg en gang daglig.

Denne dosen økes gradvis etter følgende daglige behandlingsskjema for å redusere risikoen for bivirkninger.

For opp-titrering er andre tablettstyrker tilgjengelige.

Ved behandlingens begynnelse vil du starte med å ta Ebixa 5 mg filmdrasjerte tabletter én gang om dagen.

Denne dosen vil økes med 5 mg hver uke til anbefalte (vedlikeholds) dose er nådd. Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg én gang om dagen, hvilket oppnås ved den fjerde ukens begynnelse.

#### Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, vil legen avgjøre hvilken dose som passer i ditt tilfelle. I slike tilfeller bør legen undersøke nyrefunksjonen ved gitte intervaller.

#### Inntak

Ebixa bør tas oralt én gang om dagen. For at medisinen skal virke hensiktsmessig, må du ta den jevnlig hver dag. Tablettene bør svelges med litt vann. Tablettene kan tas uavhengig av måltider.

#### Behandlingens varighet

Fortsett å ta Ebixa så lenge som du merker nytte av medisinen og du ikke opplever bivirkninger som du ikke kan leve med. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

#### Dersom du tar for mye av Ebixa

- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Ebixa. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Ebixa, må du ta kontakt med legen eller få medisinsk råd ettersom det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

#### Dersom du har glemt å ta Ebixa

- Hvis du har glemt å ta en dose med Ebixa, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.
- Du må ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

*Vanlige (påvirker en til 10 av 100 brukere):*

- Hodepine, søvnighet, forstoppelse, forhøyede leverfunksjonsverdier, svimmelhet, balansesykdommer, kortpustethet, høyt blodtrykk og overfølsomhet for legemidlet.

*Mindre vanlige (påvirker en til 10 av 1000 brukere):*

- Tretthet, soppinfeksjon, forvirring, hallusinasjoner, oppkast, unormal gange, hjertesvikt og venøs blodpropp (trombose/tromboembolisme)

*Svært sjeldne (påvirker færre enn én av 10 000 brukere):*

- Anfall

*Ikke kjent (Hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):*

- Pankreatitt, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Dette er rapportert hos pasienter som er behandlet med Ebixa.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V\*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ebixa**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ebixa**

- Virkestoffet er memantinhydroklorid. Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg med memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, alle i tablettkjernen; og hypromellose, macrogol 400, titandioksid (E 171), jernoksid gul og rød (E 172), alle i filmdrasjeringen.

### **Hvordan Ebixa ser ut og innholdet i pakningen**

Ebixa 20 mg filmdrasjerte tabletter er blek-røde til grå-røde, ovale-avlange med '20' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

Ebixa filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i blisterpakninger på 14 tabletter, 28 tabletter, 42 tabletter, 49 x 1 tabletter, 56 tabletter, 56 x 1 tabletter, 70 tabletter, 84 tabletter, 98 tabletter, 98 x 1 tabletter, 100 x 1 tabletter, 112 tabletter eller 840 (20 x 42) tabletter. 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter er også tilgjengelige som endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen og Tilvirker**

H. Lundbeck A/S  
Ottoliavej 9  
2500 Valby  
Denmark.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### **Belgique/België/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 7979

### **Lietuva**

H. Lundbeck A/S, Dānija  
Tel: + 45 36301311

### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

### **Malta**

H. Lundbeck A/S, Danmark  
Tel: + 45 36301311

### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

### **Eesti**

H. Lundbeck A/S, Taani  
Tel: + 45 36301311

### **Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

### **Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

### **Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 266 9108

### **España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

### **Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

### **France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

### **Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

### **Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 6448263

### **România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

### **Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

### **Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

H. Lundbeck A/S, Danija  
Tel: + 45 36301311

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4069 98200

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i MM/YYYY**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>