

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Axura 10 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

Blekt gula till gula, ovala filmdragerade tabletter med brytskåra, märkta ”1-0 ” på ena sidan och ”M M” på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers demens. Terapin ska endast startas om det finns en vårdare som regelbundet övervakar patientens läkemedelsintag. Diagnos bör ställas enligt gällande riktlinjer. Tolerabiliteten och doseringen av memantin bör regelbundet utvärderas, helst inom tre månader efter behandlingens start. Därefter bör den kliniska nyttan och patientens tolerabilitet regelbundet utvärderas enligt gällande riktlinjer. Underhållsbehandling kan pågå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandling med memantin. Utsättning av memantin bör övervägas då behandlingseffekt inte längre uppnås eller då patienten inte tolererar behandlingen.

*Vuxna:*

Dostitrering

Den maximala dygnsdosen är 20 mg per dag. För att minska risken för biverkningar uppnås underhållsdosen genom en titreringsökning med 5 mg i veckan under de första 3 veckorna enligt följande:

Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta en halv 10 mg filmdragerad tablett (5 mg) per dag i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta en 10 mg filmdragerad tablett (10 mg) per dag i 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta en och en halv 10 mg filmdragerad tablett (15 mg) per dag i 7 dagar.

Från vecka 4 och framåt:

Patienten ska ta två 10 mg filmdragerade tabletter (20 mg) per dag.

Underhållsdos

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

*Äldre:* Baserat på de kliniska studierna är den rekommenderade dosen för patienter över 65 års ålder 20 mg per dag (två 10 mg tabletter en gång dagligen) enligt ovanstående beskrivning.

*Nedsatt njurfunktion:* Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) krävs ingen dosjustering. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) ska den dagliga dosen vara 10 mg per dag. Efter minst 7 dagars behandling och vid god tolerabilitet kan dosen ökas upp till 20 mg per dag enligt standardiserat titreringschema. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5-29 ml/min) bör daglig dos vara 10 mg per dag.

*Nedsatt leverfunktion:* Hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B) behövs ingen dosjustering. Data avseende användning av memantin till patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas. Administrering av Axura rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

*Barn och ungdomar:* Axura rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

#### Administreringssätt

Axura ska administreras en gång dagligen och ska tas vid samma tidpunkt varje dag. De filmdragerade tabletterna kan tas med eller utan föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet rekommenderas hos patienter som lider av epilepsi, med tidigare anamnes på kramper eller hos patienter predisponerade för epilepsi.

Samtidig användning av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextrometorfan bör undvikas. Dessa föreningar verkar i samma receptorsystem som memantin, varför biverkningar (i huvudsak relaterade till det centrala nervsystemet (CNS)) kan förekomma oftare eller mer uttalat (se även avsnitt 4.5).

Vissa faktorer som kan höja urinens pH (se avsnitt 5.2 "Eliminering") kan göra det nödvändigt med noggrann övervakning av patienten. Dessa faktorer inkluderar drastiska förändringar av kosten, t.ex. en övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av medel för neutralisering av magsyran. Urinens pH kan även höjas genom tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA) eller allvarliga urinvägsinfektioner med *proteusbakterier*.

I de flesta kliniska försök har patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, dekompenenserad hjärtinsufficiens (NYHA III-IV) eller obehandlad hypertoni exkluderats. Till följd av detta finns endast begränsade uppgifter tillgängliga och patienter med dessa tillstånd bör övervakas noga.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av de farmakologiska effekterna och verkningsmekanismen för memantin kan följande interaktioner inträffa:

- Verkningsmekanismen tyder på att effekterna av L-dopa, dopaminerga agonister och antikolinergika kan förstärkas genom samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom

memantin. Effekten av barbiturater och neuroleptika kan minska. Samtidig tillförsel av memantin och antispasmodika, dantrolen eller baklofen, kan förändra effekten av dessa och en dosjustering kan vara nödvändig.

- Samtidig användning av memantin och amantadin bör undvikas på grund av risken för farmakotoxisk psykos. Båda föreningarna är kemiskt besläktade NMDA-antagonister. Detsamma kan gälla för ketamin och dextrometorfan (se även avsnitt 4.4). Det finns en publicerad fallrapport om en möjlig risk även för kombinationen memantin och fenytoin.
- Andra aktiva substanser såsom cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin och nikotin som använder samma renala katjonaktiva transportsystem som amantadin kan eventuellt också interagera med memantin med en potentiell risk för ökade plasmanivåer.
- Serumkoncentrationen av hydroklortiazid (HKT) kan eventuellt reduceras när memantin administreras tillsammans med HKT eller något kombinationspreparat innehållande HKT.
- Efter introduktion på marknaden har enskilda fall av förhöjda INR-värden (international normalized ratio) rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Även om ett kausalt samband inte kunnat fastställas, rekommenderas att noggrant monitorera PK-INR-värden hos patienter som samtidigt behandlas med perorala antikoagulantia.

I enkeldos farmakokinetiska (PK) studier med unga friska individer har ingen relevant interaktion mellan aktiva substanser memantin och glyburid/metformin eller donepezil observerats.

I en klinisk studie med unga friska frivilliga har ingen relevant effekt av memantin på galantamins farmakokinetik observerats.

Memantin hämmar inte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinnehållande monooxygenas, epoxidhydrolas eller sulfatering *in vitro*.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

För memantin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder på en potential för minskad intrauterin tillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering (se avsnitt 5.3). Betydelsen av denna för människa är okänd. Memantin skall användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

##### Amning

Det är inte känt om memantin utsöndras i human bröstmjolk men med hänsyn till att substansen är lipofil inträffar detta förmodligen. Kvinnor som tar memantin bör inte amma.

##### Fertilitet

Inga biverkningar av memantin har observerats vid prekliniska fertilitetsstudier på hanar och honor.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Måttlig till svår Alzheimers sjukdom försämrar vanligtvis förmågan att framföra fordon och att använda maskiner. Vidare har Axura en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varför polikliniska patienter bör uppmanas att vara speciellt försiktiga.

#### **4.8 Biverkningar**

##### *Sammanfattning av säkerhetsprofil*

I kliniska studier av mild till svår demens, omfattande 1784 patienter behandlade med Axura och 1595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan Axura och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i Axura-gruppen än i placebo-gruppen var yrsel (6,3 % jämfört med 5,6 %), huvudvärk (5,2 % jämfört med 3,9 %), förstoppning (4,6 % jämfört med 2,6 %), somnolens (3,4 % jämfört med 2,2 %) och hypertoni (4,1 % jämfört med 2,8 %).

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med Axura samt efter introduktion på marknaden. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

*Lista över biverkningar i tabellform*

Biverkningar rankas enligt ett organklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem klass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psykiska störningar	Vanliga	Somnolens
	Mindre vanliga	Konfusion
	Mindre vanliga	Hallucinationer <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner <sup>2</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Balanssjukdomar
	Mindre vanliga	Gånggrubbning
	Mycket sällsynta	Kramper
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
Blodkärll	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkning
	Ingen känd frekvens	Pankreatit <sup>2</sup>
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Trötthet

<sup>1</sup> Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

<sup>2</sup> Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

Alzheimers sjukdom har associerats med depression, självmordstankar och självmord. Efter marknadsintroduktion har sådana fall rapporterats hos patienter behandlade med Axura.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

### **4.9 Överdoser**

Det finns endast begränsad erfarenhet beträffande överdosering från kliniska studier och från erfarenheter efter introduktion på marknaden.

*Symtom:* Relativt stora överdoser (200 mg respektive 105 mg/dag i 3 dagar) har associerats med antingen endast symtom på trötthet, svaghet och/eller diarré eller inga symtom. I fall med överdoser under 140 mg eller okända doser uppvisade patienterna symtom från centrala nervsystemet (konfusion, dåsighet, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gångrubbning) och/eller från magtarmkanalen (kräkningar och illamående).

I det mest extrema fallet av överdosering överlevde patienten det perorala intaget på totalt 2000 mg memantin med effekter på centrala nervsystemet (koma i 10 dagar och senare diplopi och agitation). Patienten erhöll symtomatisk behandling och plasmaferes. Patienten återhämtade sig utan några bestående följsjukdomar.

I ett annat fall med stor överdosering överlevde också patienten och återhämtade sig. Patienten erhöll 400 mg memantin peroralt och upplevde symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, psykos, visuella hallucinationer, ökad krampbenägenhet, somnolens, domningar och medvetslöshet.

*Behandling:* I händelse av överdosering ska behandlingen vara symtomatisk. Det finns ingen specifik antidot mot intoxication eller överdosering. Procedurer enligt klinisk praxis för att avlägsna aktiv substans, såsom ventrikelsköljning, medicinskt kol (avbrytande av möjlig enterohepatisk cirkulation), surgörning av urin, påtvingad diures, ska användas om det anses lämpligt.

I händelse av tecken och symtom på generell överstimulering av centrala nervsystemet (CNS) ska försiktig symtomatisk klinisk behandling övervägas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid demenssjukdomar, ATC-kod: N06DX01.

Det finns ökande bevis för att dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer, bidrar till såväl uppträdande av symtom som sjukdomsprogression vid neurodegenerativ demens.

Memantin är en spänningsberoende icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist med måttlig affinitet. Den modulerar effekterna av patologiskt förhöjda toniska glutamatnivåer som kan leda till neuronal dysfunktion.

#### *Kliniska studier:*

En pivotal monoterapistudie på patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (MMSE (mini-mental state examination) totalpoäng vid start 3-14) omfattade 252 hemmaboende patienter. Studien visade fördelaktig effekt för memantinbehandling jämfört med placebobehandling vid 6 månader (observed cases analys avseende CIBIC-plus (clinician's interview based impression of change)):

p=0,025; ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living): p=0,003; SIB (severe impairment battery): p=0,002).

En pivotal monoterapistudie av memantin vid behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng 10 till 22 vid start) omfattade 403 patienter. Memantinbehandlade patienter uppvisade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebobehandlade patienter avseende primära endpoints: ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale) (p=0,003) och CIBIC-plus (p=0,004) vid vecka 24 (LOCF (last observation carried forward)). I en annan monoterapistudie för behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom randomiserades totalt 470 patienter (MMSE total poäng vid start 11-23). Vid den prospektivt definierade primära analysen uppnåddes ingen statistiskt signifikant skillnad för primär efficacy endpoint vid vecka 24.

En metaanalys av patienter med måttligt till svår Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng < 20) från sex placebokontrollerade, sexmånaders fas-III studier (omfattande monoterapistudier och studier med patienter på en stabil dos av acetylkolinesterashämmare) visade att det var en statistiskt signifikant effektskillnad till fördel för memantinbehandling för kognitiv, global och funktionell domän. Hos patienter som identifierades med samtidig försämring på alla tre områden visade resultatet en statistiskt signifikant effekt av memantin vad gällde att förhindra försämring, dubbelt så många placebobehandlade patienter som memantinbehandlade patienter uppvisade försämring i alla tre avseenden (21 % jämfört med 11 %, p<0,0001).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

*Absorption:* Memantin har en absolut biotillgänglighet på ca 100 %.  $t_{max}$  är mellan 3 och 8 timmar. Det finns inget som tyder på att föda påverkar absorptionen av memantin.

*Distribution:* Dagliga doser på 20 mg leder till steady-state-plasmakoncentrationer av memantin på 70 till 150 ng/ml (0,5-1  $\mu$ mol) med stora interindividuella variationer. Vid dagliga doser på 5 till 30 mg, beräknades en genomsnittlig kvot mellan cerebrospinalvätska (CSF) och serum på 0,52. Distributionsvolymen är omkring 10 l/kg. Ca 45 % memantin är bundet till plasmaproteiner.

*Metabolism:* Hos människa förekommer ca 80 % av memantinrelaterat material i cirkulationen som moderssubstans. Huvudsakliga humana metaboliter är N-3,5-dimetyl-gludantan, isomerisk blandning av 4- och 6-hydroxy-memantin samt 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av dessa metaboliter uppvisar NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalyserad metabolism har påvisats *in vitro*.

I en studie med peroralt tillfört  $^{14}$ C-memantin, återfanns i genomsnitt 84 % av dosen inom 20 dagar, varvid mer än 99 % utsöndrades renalt.

*Eliminering:* Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal  $t_{1/2}$  på 60 till 100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance ( $Cl_{tot}$ ) till 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och total njurclearance består delvis av tubulär utsöndring.

I njurarna sker även tubulär resorption, troligen medierad av katjonaktiva transportproteiner. Elimineringshastigheten av memantin via njurarna om urinen är alkalisk kan minskas med en faktor på 7 till 9 (se avsnitt 4.4). Alkalisering av urin kan vara ett resultat av drastiska förändringar av kosten, t.ex. vid övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av antacida.

*Linjäritet:* Studier på frivilliga har visat linjär farmakokinetik inom dosområdet 10 till 40 mg.

*Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband:* Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som  $k_i$ -värdet ( $k_i$  = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5  $\mu$ mol i frontala cortex hos människa.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid korttidsstudier på råtta har memantin liksom andra NMDA-antagonister orsakat neuronal vakuolisering och nekros (Olney-lesioner) endast efter doser som ledde till mycket höga maxkoncentrationer i serum. Ataxi och andra prekliniska tecken har föregått vakuolisering och nekros. Eftersom effekterna varken har observerats vid långtidsstudier på gnagare eller icke-gnagare, är den kliniska relevansen av dessa fynd inte känd.

Ögonförändringar observerades i vissa studier av upprepad dostoxicitet på gnagare och hund, men inte på apa. I kliniska studier med memantin visade särskilda oftalmoskopiska undersökningar inte några ögonförändringar.

Fosfolipidos i lungmakrofager till följd av memantinackumulering i lysosomer observerades på gnagare. Denna effekt är känd från andra aktiva substanser med katjonaktiva amfifila egenskaper. Det finns ett möjligt samband mellan denna ackumulering och den vakuolisering som har observerats i lungor. Denna effekt observerades endast vid höga doser på gnagare. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Ingen gentoxicitet har observerats i standardtester av memantin. Det fanns inget tecken på karcinogenicitet vid livstidsstudier på mus och råtta. Memantin var inte teratogent hos råtta och kanin, inte ens vid maternellt toxiska doser, och inga effekter av memantin sågs på fertiliteten. Hos råtta noterades minskad fostertillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

#### *Tablettdragering:*

Hypromellos  
Makrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistarförpackningar innehållande antingen 7, 10, 14 eller 20 tabletter per blisterkarta (Alu/PP).  
Förpackningsstorlekar om 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100, 112 tabletter.  
Flerpack som innehåller 840 (20 x 42), 980 (10 x 98) eller 1000 (20 x 50) tabletter.



Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/001  
EU/1/02/218/002  
EU/1/02/218/003  
EU/1/02/218/007  
EU/1/02/218/008  
EU/1/02/218/009  
EU/1/02/218/010  
EU/1/02/218/012  
EU/1/02/218/013  
EU/1/02/218/014  
EU/1/02/218/015  
EU/1/02/218/030

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännande: 17 maj 2002  
Förnyat godkännande: 17 maj 2007

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Axura 5 mg/pumpning oral lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g lösning innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.

Varje aktivering av pumpen (en pumpning) ger 0,5 ml lösning som innehåller 5 mg memantinhydroklorid, motsvarande 4,16 mg memantin.

Hjälpämnen: Varje milliliter lösning innehåller 100 mg sorbitol (E 420) och 0,5 mg kalium, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Lösningen är klar och färglös till lätt gulaktig.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers demens. Terapin ska endast startas om det finns en vårdare som regelbundet övervakar patientens läkemedelsintag. Diagnos bör ställas enligt gällande riktlinjer. Tolerabiliteten och doseringen av memantin bör regelbundet utvärderas, helst inom tre månader efter behandlingens start. Därefter bör den kliniska nyttan och patientens tolerabilitet regelbundet utvärderas enligt gällande riktlinjer. Underhållsbehandling kan pågå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandling med memantin. Utsättning av memantin bör övervägas då behandlingseffekt inte längre uppnås eller då patienten inte tolererar behandlingen.

*Vuxna:*

Dostitrering:

Den maximala dygnsdosen är 20 mg en gång dagligen. För att minska risken för biverkningar uppnås underhållsdosen genom en titreringsökning med 5 mg i veckan under de första 3 veckorna enligt följande:

Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta 0,5 ml lösning (5 mg) motsvarande en pumpning per dag i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta 1 ml lösning (10 mg) motsvarande två pumpningar per dag i 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta 1,5 ml lösning (15 mg) motsvarande tre pumpningar per dag i 7 dagar.

Från vecka 4 och framåt:

Patienten ska ta 2 ml lösning (20 mg) motsvarande fyra pumpningar en gång dagligen.

Underhållsdos:

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg (2 ml lösning, som motsvarar fyra pumpningar) per dag.

*Äldre:* Baserat på de kliniska studierna är den rekommenderade dosen för patienter över 65 års ålder 20 mg per dag (2 ml lösning, motsvarande fyra pumpningar) enligt ovanstående beskrivning.

*Nedsatt njurfunktion:* Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/ml) krävs ingen dosjustering. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) ska den dagliga dosen vara 10 mg (1 ml lösning, motsvarande två pumpningar). Efter minst 7 dagars behandling och om dosen tolereras väl kan dosen ökas upp till 20 mg per dag enligt standardiserat titreringschema. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5-29 ml/min) bör daglig dos vara 10 mg (1 ml lösning, motsvarande två pumpningar) per dag.

*Nedsatt leverfunktion:* Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B) behövs ingen dosjustering. Data avseende användning av memantin till patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas. Administrering av Axura rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

*Barn och ungdomar:* Axura rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

#### Administreringssätt

Axura ska tas en gång per dag vid samma tidpunkt varje dag. Lösningen kan tas med eller utan föda. Lösningen får inte hållas eller pumpas direkt in i munnen från flaskan eller pumpen utan ska doseras på en sked eller i ett glas vatten med hjälp av pumpen. För detaljerade instruktioner om förberedande och hantering av produkten, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet rekommenderas hos patienter som lider av epilepsi, med tidigare anamnes på kramper eller hos patienter predisponerade för epilepsi.

Samtidig användning av andra N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextrometorfan bör undvikas. Dessa föreningar verkar i samma receptorsystem som memantin, varför läkemedels biverkningar (i huvudsak relaterade till det centrala nervsystemet (CNS) kan förekomma oftare eller mer uttalat (se även avsnitt 4.5).

Vissa faktorer som kan höja urinens pH (se avsnitt 5.2 "Eliminering") kan göra det nödvändigt med noggrann övervakning av patienten. Dessa faktorer inkluderar drastiska förändringar av kosten, t.ex. en övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av medel för neutralisering av magsyran. Urinens pH kan även höjas genom tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA) eller allvarliga urinvägsinfektioner med *proteusbakterier*.

I de flesta kliniska försök har patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, dekompenenserad hjärtinsufficiens (NYHA III-IV) eller obehandlad hypertoni exkluderats. Till följd av detta finns endast begränsade uppgifter tillgängliga och patienter med dessa tillstånd bör övervakas noga.

*Hjälpämnen:* Den orala lösningen innehåller sorbitol. Patienter med sällsynta ärftliga problem såsom fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av de farmakologiska effekterna och verkningsmekanismen för memantin kan följande interaktioner inträffa:

- Verkningsmekanismen tyder på att effekterna av L-dopa, dopaminerga agonister och antikolinergika kan förstärkas genom samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten av barbiturater och neuroleptika kan minska. Samtidig tillförsel av memantin och antispasmodika, dantrolen eller baklofen, kan förändra effekten av dessa och en dosjustering kan vara nödvändig.
- Samtidig användning av memantin och amantadin bör undvikas på grund av risken för farmakotoxisk psykos. Båda föreningarna är kemiskt besläktade NMDA-antagonister. Detsamma kan gälla för ketamin och dextrometorfan (se även avsnitt 4.4). Det finns en publicerad fallrapport om en möjlig risk även för kombinationen memantin och fenytoin.
- Andra aktiva substanser såsom cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin och nikotin som använder samma renala katjonaktiva transportsystem som amantadin kan eventuellt också interagera med memantin med en potentiell risk för ökade plasmanivåer.
- Serumkoncentrationen av hydroklortiazid (HKT) kan eventuellt reduceras när memantin administreras tillsammans med HKT eller något kombinationspreparat innehållande HKT.
- Efter introduktion på marknaden har enskilda fall av förhöjda INR-värden (international normalized ratio) rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Även om ett kausalt samband inte kunnat fastställas, rekommenderas att noggrant monitorera PK-INR-värden hos patienter som samtidigt behandlas med perorala antikoagulantia.

I enkeldos farmakokinetiska (PK) studier hos unga friska individer har ingen relevant interaktion mellan de aktiva substanserna memantin och glyburid/metformin eller donepezil observerats.

I en klinisk studie med unga friska individer har ingen relevant effekt av memantin på galantamins farmakokinetik observerats.

Memantin hämmar inte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinnehållande monooxygenas, epoxidhydrolas eller sulfatering *in vitro*.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

För memantin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder på en potential för minskad intrauterin tillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering (se avsnitt 5.3). Eventuell risk för människa är inte känd. Memantin bör inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

##### Amning

Det är inte känt om memantin utsöndras i human bröstmjölk men med hänsyn till att substansen är lipofil inträffar detta förmodligen. Kvinnor som tar memantin bör inte amma.

##### Fertilitet

Inga biverkningar av memantin har observerats vid prekliniska fertilitetsstudier på hanar och honor.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Måttlig till svår Alzheimers sjukdom försämrar vanligtvis förmågan att framföra fordon och att använda maskiner. Vidare har Axura en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varför polikliniska patienter bör uppmanas att vara speciellt försiktiga

## 4.8 Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofil*

I kliniska studier av mild till svår demens, omfattande 1 784 patienter behandlade med Axura och 1 595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan Axura och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i Axura-gruppen än i placebogruppen var yrsel (6,3 % jämfört med 5,6 %), huvudvärk (5,2 % jämfört med 3,9 %), förstoppning (4,6 % jämfört med 2,6 %), somnolens (3,4 % jämfört med 2,2 %) och hypertoni (4,1 % jämfört med 2,8 %).

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med Axura samt efter introduktion på marknaden. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### *Lista över biverkningar i tabellform*

Biverkningar rankas enligt ett organklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem klass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psykiska störningar	Vanliga	Somnolens
	Mindre vanliga	Konfusion
	Mindre vanliga	Hallucinationer <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner <sup>2</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Balanssjukdomar
	Mindre vanliga	Gångrubbing
	Mycket sällsynta	Kramper
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkning

	Ingen känd frekvens	Pankreatit <sup>2</sup>
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Trötthet

<sup>1</sup>Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

<sup>2</sup>Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

Alzheimers sjukdom har associerats med depression, självmordstankar och självmord. Efter marknadsintroduktion har sådana fall rapporterats hos patienter behandlade med Axura.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad erfarenhet beträffande överdosering från kliniska studier och från erfarenheter efter introduktion på marknaden.

*Symtom:* Relativt stora överdoser (200 mg respektive 105 mg/dag i 3 dagar) har associerats med antingen endast symtom på trötthet, svaghet och/eller diarré eller inga symtom. I fall med överdoser under 140 mg eller okända doser uppvisade patienterna symtom från centrala nervsystemet (konfusion, dåsighet, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gångrubbning) och/eller från magtarmkanalen (kräkningar och illamående).

I det mest extrema fallet av överdosering överlevde patienten det perorala intaget på totalt 2 000 mg memantin med effekter på centrala nervsystemet (koma i 10 dagar och senare diplopi och agitation). Patienten erhöll symptomatisk behandling och plasmaferes. Patienten återhämtade sig utan några bestående följsjukdomar.

I ett annat fall med stor överdosering överlevde också patienten och återhämtade sig. Patienten erhöll 400 mg memantin peroralt och upplevde symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, psykos, visuella hallucinationer, ökad krampbenägenhet, somnolens, domningar och medvetslöshet.

*Behandling:* I händelse av överdosering ska behandlingen vara symptomatisk. Det finns ingen specifik antidot mot intoxication eller överdosering. Procedurer enligt klinisk praxis för att avlägsna aktiv substans, såsom ventrikelsköljning, medicinskt kol (avbrytande av möjlig enterohepatisk cirkulation), surgörning av urin, påtvingad diures, ska användas om det anses lämpligt.

I händelse av tecken och symtom på generell överstimulering av centrala nervsystemet (CNS) ska försiktig symptomatisk klinisk behandling övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid demenssjukdomar, ATC-kod: N06DX01.

Det finns ökande bevis för att dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer, bidrar till såväl uppträdande av symtom som sjukdomsprogression vid neurodegenerativ demens.

Memantin är en spänningsberoende icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist med måttlig affinitet. Den modulerar effekterna av patologiskt förhöjda toniska glutamatnivåer som kan leda till neuronal dysfunktion.

*Kliniska studier:* En pivotal monoterapistudie på patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (MMSE (mini-mental state examination) total poäng vid start 3-14) omfattade 252 hemmaboende patienter. Studien visade fördelaktig effekt för memantinbehandling jämfört med placebobehandling vid 6 månader (observed cases analys avseende CIBIC-plus (clinician's interview based impression of change):  $p=0,025$ ; ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living):  $p=0,003$ ; SIB (severe impairment battery):  $p=0,002$ ).

En pivotal monoterapistudie av memantin vid behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng 10 till 22 vid start) omfattade 403 patienter. Memantinbehandlade patienter uppvisade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebobehandlade patienter avseende primära endpoints: ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale) ( $p=0,003$ ) och CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) vid vecka 24 (LOCF (last observation carried forward)). I en annan monoterapistudie för behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom randomiserades totalt 470 patienter (MMSE total poäng vid start 11-23). Vid den prospektivt definierade primära analysen uppnåddes ingen statistiskt signifikant skillnad för primär efficacy endpoint vid vecka 24.

En metaanalys av patienter med måttligt till svår Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng  $<20$ ) från sex placebokontrollerade, sexmånaders fas-III studier (omfattande monoterapistudier och studier med patienter på en stabil dos av acetylkolinesterashämmare) visade att det var en statistiskt signifikant effektskillnad till fördel för memantinbehandling för kognitiv, global och funktionell domän. Hos patienter som identifierades med samtidig försämring på alla tre områden visade resultatet en statistiskt signifikant effekt av memantin vad gällde att förhindra försämring, dubbelt så många placebobehandlade patienter som memantinbehandlade patienter uppvisade försämring i alla tre avseenden (21 % jämfört med 11 %,  $p<0,0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

*Absorption:* Memantin har en absolut biotillgänglighet på ca 100 %.  $t_{max}$  är mellan 3 och 8 timmar. Det finns inget som tyder på att föda påverkar absorptionen av memantin.

*Distribution:* Dagliga doser på 20 mg leder till steady-state-plasmakoncentrationer av memantin på 70 till 150 ng/ml (0,5-1  $\mu$ mol) med stora interindividuella variationer. Vid dagliga doser på 5 till 30 mg, beräknades en genomsnittlig kvot mellan cerebrospinalvätska (CSF) och serum på 0,52. Distributionsvolymen är omkring 10 l/kg. Ca 45 % memantin är bundet till plasmaproteiner.

*Metabolism:* Hos människa förekommer ca 80 % av memantinrelaterat material i cirkulationen som modersubstans. Huvudsakliga humana metaboliter är N-3,5-dimetyl-gludantan, isomerisk blandning av 4- och 6-hydroxy-memantin samt 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen av dessa metaboliter uppvisar NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalyserad metabolism har påvisats *in vitro*.

I en studie med peroralt tillfört  $^{14}C$ -memantin, återfanns i genomsnitt 84 % av dosen inom 20 dagar, varvid mer än 99 % utsöndrades renalt.

*Eliminering:* Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal  $t_{1/2}$  på 60 till 100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance ( $Cl_{tot}$ ) till 170 ml/min/1,73  $m^2$  och total njurclearance består delvis av tubulär utsöndring.

I njurarna sker även tubulär resorption, troligen medierad av katjonaktiva transportproteiner. Elimineringshastigheten av memantin via njurarna om urinen är alkalisk kan minskas med en faktor på 7 till 9 (se avsnitt 4.4). Alkalisering av urin kan vara ett resultat av drastiska förändringar av kosten, t.ex. vid övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av antacida.

*Linjäritet:* Studier på frivilliga har visat linjär farmakokinetik inom dosområdet 10 till 40 mg.

*Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband:* Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som  $k_i$ -värdet ( $k_i$  = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5  $\mu\text{mol}$  i frontala cortex hos människa.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Vid korttidsstudier på råttor har memantin liksom andra NMDA-antagonister orsakat neuronal vakuolisering och nekros (Olney-lesioner) endast efter doser som ledde till mycket höga maxkoncentrationer i serum. Ataxi och andra prekliniska tecken har föregått vakuolisering och nekros. Eftersom effekterna varken har observerats vid långtidsstudier på gnagare eller icke-gnagare, är den kliniska relevansen av dessa fynd inte känd.

Ögonförändringar observerades i vissa studier av upprepad dostoxicitet på gnagare och hund, men inte på apa. I kliniska studier med memantin visade särskilda oftalmoskopiska undersökningar inte några ögonförändringar.

Fosfolipidos i lungmakrofager till följd av memantinackumulering i lysosomer observerades på gnagare. Denna effekt är känd från andra aktiva substanser med katjonaktiva amfifila egenskaper. Det finns ett möjligt samband mellan denna ackumulering och den vakuolisering som har observerats i lungor. Denna effekt observerades endast vid höga doser på gnagare. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Ingen gentoxicitet har observerats i standardtester av memantin. Det fanns inget tecken på karcinogenicitet vid livstidsstudier på mus och råttor. Memantin var inte teratogent hos råttor och kanin, inte ens vid maternellt toxiska doser, och inga effekter av memantin sågs på fertiliteten. Hos råttor noterades minskad fostertillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kaliumsorbat  
Sorbitol (E 420)  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.  
Innehållet i öppnad flaska ska användas inom 3 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**



Förvaras vid högst 30 °C.

Flaskan tillsammans med monterad pump måste förvaras och transporteras i vertikalt läge.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna glasflaskor (hydrolytisk klass III) innehållande antingen 50, 100 ml eller 500ml (10 x 50 ml) lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Innan det första användandet måste doseringspumpen skruvas fast på flaskan. För att ta bort skruvlocket från flaskan ska locket vridas moturs och skruvas ur fullständigt (fig. 1).

1.



Montering av doseringspumpen på flaskan:

Doseringspumpen måste tas ut ur plastpåsen (fig. 2) och placeras på toppen av flaskan, genom att försiktigt föra ned plaströret i flaskan. Därefter måste doseringspumpen hållas i flaskhalsen och skruvas medurs till dess att den sitter ordentligt fast (fig. 3). För avsedd användning skruvas doseringspumpen endast på en gång vid behandlingsstart och ska aldrig skruvas ur.

2.



3.



Användning av doseringspumpen för dispensering:

Doseringspumpen har två lägen och är enkel att vrida – moturs (öppet läge) och medurs (låst läge). Doseringpumpens övre del ska inte tryckas ned när den är i låst läge. Lösningen ska endast dispenserar i öppet läge. För att göra detta måste doseringspumpen vridas i pilens riktning, ungefär en åttondels vridning till dess att ett motstånd kan kännas (fig. 4).

4.

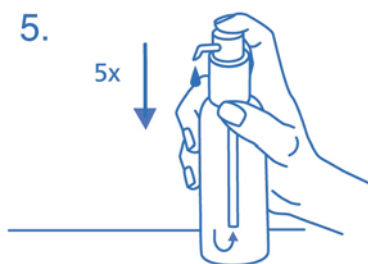


Därefter är doseringspumpen redo att användas.

Förberedande av doseringspumpen:

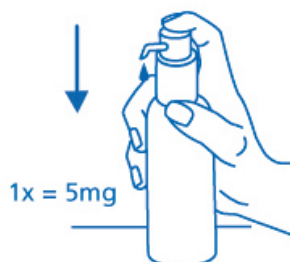
Vid det första användandet kommer doseringspumpen inte att dispensera korrekt mängd oral lösning. Pumpen måste därför förberedas genom att fullständigt trycka ned doseringspumpens övre del fem gånger i följd (fig. 5).

5.



Den lösning som här dispenserats kasseras. Nästa gång doseringspumpens övre del trycks ned fullständigt (motsvarande en pumpning), kommer den att dispensera korrekt dos (1 pumpning motsvarar 0,5 ml oral lösning och innehåller 5 mg av den aktiva substansen memantinhydroklorid; fig. 6).

6.



Korrekt användande av doseringspumpen:

Flaskan ska placeras på en plan, horisontell yta, till exempel en bordsskiva, och endast användas i vertikalt läge. Ett glas med lite vatten eller en sked ska hållas under munstycket och doseringspumpens övre del måste tryckas ned kraftigt, men lugnt och stadigt (inte för långsamt), tills det tar stopp (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



Doseringspumpens övre del kan sedan släppas tillbaka och är klar för nästa pumpning.

Doseringspumpen får endast användas med memantinhydrokloridlösning i den tillhörande flaskan, inte med andra substanser eller behållare. Om pumpen inte fungerar som beskrivet under avsedd användning och enligt instruktioner ska patienten kontakta behandlande läkare eller apotekspersonal. Doseringssumpen ska låsas efter användning.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/005  
EU/1/02/218/006  
EU/1/02/218/011

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännande: 17 maj 2002  
Förnyat godkännande: 17 maj 2007

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Axura 5 mg filmdragerade tabletter.  
Axura 10 mg filmdragerade tabletter.  
Axura 15 mg filmdragerade tabletter.  
Axura 20 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg memantinhydroklorid motsvarande 4,15 mg memantin  
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg memantinhydroklorid motsvarande 12,46 mg memantin  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

De 5 mg filmdragerade tabletterna är vita till benvita, avlånga filmdragerade tabletter präglade 5 på ena sidan och präglade MEM på den andra sidan.

De 10 mg filmdragerade tabletterna är blekt gula till gula, ovala filmdragerade tabletter med brytskåra, märkta "1-0" på ena sidan och "M M" på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

De 15 mg filmdragerade tabletterna är orangea till grå-orangea, avlånga filmdragerade tabletter präglade 15 ena sidan och präglade MEM på den andra sidan.

De 20 mg filmdragerade tabletterna är blekröda till grå-röda, avlånga filmdragerade tabletter präglade 20 på ena sidan och präglade MEM på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers demens. Terapin ska endast startas om det finns en vårdare som regelbundet övervakar patientens läkemedelsintag. Diagnos bör ställas enligt gällande riktlinjer. Tolerabiliteten och doseringen av memantin bör regelbundet utvärderas, helst inom tre månader efter behandlingens start. Därefter bör den kliniska nyttan och patientens tolerabilitet regelbundet utvärderas enligt gällande riktlinjer. Underhållsbehandling kan pågå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandling med memantin. Utsättning av memantin bör övervägas då behandlingseffekt inte längre uppnås eller då patienten inte tolererar behandlingen.

*Vuxna:*

Dostitrering

Den rekommenderade inledningsdosen är 5 mg per dag som ökas stegvis under de första 4 behandlingsveckorna för att uppnå den rekommenderade underhållsdosen enligt följande:

Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta en 5 mg filmdragerad tablett per dag (vit till benvit, avlång) i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta en 10 mg filmdragerad tablett per dag (blekt gul till gul, oval) i 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta en 15 mg filmdragerad tablett per dag (grå-orange, avlång film) i 7 dagar.

Vecka 4 (dag 22-28):

Patienten ska ta en 20 mg filmdragerad tablett per dag (grå-röd, ovavlång film) i 7 dagar.

Underhållsdos:

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

*Äldre:* Baserat på de kliniska studierna är den rekommenderade dosen för patienter över 65 års ålder 20 mg per dag (20 mg en gång dagligen) enligt ovanstående beskrivning.

*Nedsatt njurfunktion:* Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) krävs ingen dosjustering. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) ska den dagliga dosen vara 10 mg per dag. Efter minst 7 dagars behandling och vid god tolerabilitet kan dosen ökas upp till 20 mg per dag enligt standardiserat titreringschema. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5-29 ml/min) bör daglig dos vara 10 mg per dag.

*Nedsatt leverfunktion:* Hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B) behövs ingen dosjustering. Data avseende användning av memantin till patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas. Administrering av Axura rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

*Barn och ungdomar:* Axura rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt..

#### Administreringssätt

Axura ska administreras en gång dagligen och ska tas vid samma tidpunkt varje dag. De filmdragerade tablettorna kan tas med eller utan föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot det aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet rekommenderas hos patienter som lider av epilepsi, med tidigare anamnes på kramper eller hos patienter predisponerade för epilepsi.

Samtidig användning av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextrometorfan bör undvikas. Dessa föreningar verkar i samma receptorsystem som memantin, varför biverkningar (i huvudsak relaterade till det centrala nervsystemet (CNS) kan förekomma oftare eller mer uttalat (se även avsnitt 4.5).

Vissa faktorer som kan höja urinens pH (se avsnitt 5.2 "Eliminering") kan göra det nödvändigt med noggrann övervakning av patienten. Dessa faktorer inkluderar drastiska förändringar av kosten, t.ex. en övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av medel för neutralisering av magsyran. Urinens pH kan även höjas genom tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA) eller allvarliga urinvägsinfektioner med *proteusbakterier*.

I de flesta kliniska försök har patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, dekompenenserad hjärtinsufficiens (NYHA III-IV) eller obehandlad hypertoni exkluderats. Till följd av detta finns endast begränsade uppgifter tillgängliga och patienter med dessa tillstånd bör övervakas noga.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av de farmakologiska effekterna och verkningsmekanismen för memantin kan följande interaktioner inträffa:

- Verkningsmekanismen tyder på att effekterna av L-dopa, dopaminerga agonister och antikolinergika kan förstärkas genom samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten av barbiturater och neuroleptika kan minska. Samtidig tillförsel av memantin och antispasmodika, dantrolen eller baklofen, kan förändra effekten av dessa och en dosjustering kan vara nödvändig.
- Samtidig användning av memantin och amantadin bör undvikas på grund av risken för farmakotoxisk psykos. Båda föreningarna är kemiskt besläktade NMDA-antagonister. Detsamma kan gälla för ketamin och dextrometorfan (se även avsnitt 4.4). Det finns en publicerad fallrapport om en möjlig risk även för kombinationen memantin och fenytoin.
- Andra aktiva substanser såsom cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin och nikotin som använder samma renala katjonaktiva transportsystem som amantadin kan eventuellt också interagera med memantin med en potentiell risk för ökade plasmanivåer.
- Serumkoncentrationen av hydroklortiazid (HKT) kan eventuellt reduceras när memantin administreras tillsammans med HKT eller något kombinationspreparat innehållande HKT.
- Efter introduktion på marknaden har enskilda fall av förhöjda INR-värden (international normalized ratio) rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Även om ett kausalt samband inte kunnat fastställas, rekommenderas att noggrant monitorera PK-INR-värden hos patienter som samtidigt behandlas med perorala antikoagulantia.

I enkeldos farmakokinetiska (PK) studier med unga friska individer har ingen relevant interaktion mellan aktiva substanser memantin och glyburid/metformin eller donepezil observerats.

I en klinisk studie med unga friska frivilliga har ingen relevant effekt av memantin på galantamins farmakokinetik observerats.

Memantin hämmar inte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinnehållande monooxygenas, epoxidhydrolas eller sulfatering *in vitro*.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

För memantin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder på en potential för minskad intrauterin tillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering (se avsnitt 5.3). Betydelsen av denna för människa är okänd. Memantin bör inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

##### Amning

Det är inte känt om memantin utsöndras i human bröstmjolk men med hänsyn till att substansen är lipofil inträffar detta förmodligen. Kvinnor som tar memantin bör inte amma.

##### Fertilitet

Inga biverkningar av memantin har observerats vid prekliniska fertilitetsstudier på hanar och honor.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Måttlig till svår Alzheimers sjukdom försämrar vanligtvis förmågan att framföra fordon och att använda maskiner. Vidare har Axura en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varför polikliniska patienter bör uppmanas att vara speciellt försiktiga.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofil

I kliniska studier av mild till svår demens, omfattande 1 784 patienter behandlade med Axura och 1595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan Axura och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i Axura-gruppen än i placebogruppen var yrsel (6,3 % jämfört med 5,6 %), huvudvärk (5,2 % jämfört med 3,9 %), förstoppning (4,6 % jämfört med 2,6 %), somnolens (3,4 % jämfört med 2,2 %) och hypertoni (4,1 % jämfört med 2,8 %).

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med Axura samt efter introduktion på marknaden. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar rankas enligt ett organklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem klass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psykiska störningar	Vanliga	Somnolens
	Mindre vanliga	Konfusion
	Mindre vanliga	Hallucinationer <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner <sup>2</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Balanssjukdomar
	Mindre vanliga	Gånggrubbning
	Mycket sällsynta	Kramper
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkning
	Ingen känd frekvens	Pankreatit <sup>2</sup>

Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Trötthet

<sup>1</sup> Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

<sup>2</sup> Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

Alzheimers sjukdom har associerats med depression, självmordstankar och självmord. Efter marknadsintroduktion har sådana fall rapporterats hos patienter behandlade med Axura.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad erfarenhet beträffande överdosering från kliniska studier och från erfarenheter efter introduktion på marknaden.

*Symtom:* Relativt stora överdoser (200 mg respektive 105 mg/dag i 3 dagar) har associerats med antingen endast symtom på trötthet, svaghet och/eller diarré eller inga symtom. I fall med överdoser under 140 mg eller okända doser uppvisade patienterna symtom från centrala nervsystemet (konfusion, dåsighet, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gångrubbning) och/eller från magtarmkanalen (kräkningar och illamående).

I det mest extrema fallet av överdosering överlevde patienten det perorala intaget på totalt 2000 mg memantin med effekter på centrala nervsystemet (koma i 10 dagar och senare diplopi och agitation). Patienten erhöll symptomatisk behandling och plasmaferes. Patienten återhämtade sig utan några bestående följsjukdomar.

I ett annat fall med stor överdosering överlevde också patienten och återhämtade sig. Patienten erhöll 400 mg memantin peroralt och upplevde symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, psykos, visuella hallucinationer, ökad krampbenägenhet, somnolens, domningar och medvetlöshet.

*Behandling:* I händelse av överdosering ska behandlingen vara symptomatisk. Det finns ingen specifik antidot mot intoxication eller överdosering. Procedurer enligt klinisk praxis för att avlägsna aktiv substans, såsom ventrikelsköljning, medicinskt kol (avbrytande av möjlig enterohepatisk cirkulation), surgörning av urin, påtvingad diures, ska användas om det anses lämpligt.

I händelse av tecken och symtom på generell överstimulering av centrala nervsystemet (CNS) ska försiktig symptomatisk klinisk behandling övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid demenssjukdomar, ATC-kod: N06DX01.



Det finns ökande bevis för att dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer, bidrar till såväl uppträdande av symptom som sjukdomsprogression vid neurodegenerativ demens.

Memantin är en spänningsberoende icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist med måttlig affinitet. Den modulerar effekterna av patologiskt förhöjda toniska glutamatnivåer som kan leda till neuronal dysfunktion.

#### *Kliniska studier:*

En pivotal monoterapistudie på patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (MMSE (minimal mental state examination) totalpoäng vid start 3-14) omfattade 252 hemmaboende patienter. Studien visade fördelaktig effekt för memantinbehandling jämfört med placebobehandling vid 6 månader (observed cases-analysis avseende CIBIC-plus (clinician's interview based impression of change)):  $p=0,025$ ; ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living):  $p=0,003$ ; SIB (severe impairment battery):  $p=0,002$ ).

En pivotal monoterapistudie av memantin vid behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng 10 till 22 vid start) omfattade 403 patienter. Memantinbehandlade patienter uppvisade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebobehandlade patienter avseende primära endpoints: ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale) ( $p=0,003$ ) och CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) vid vecka 24 (LOCF (last observation carried forward)). I en annan monoterapistudie för behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom randomiserades totalt 470 patienter (MMSE total poäng vid start 11-23). Vid den prospektivt definierade primära analysen uppnåddes ingen statistiskt signifikant skillnad för primär efficacy endpoint vid vecka 24.

En metaanalys av patienter med måttligt till svår Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng  $< 20$ ) från sex placebokontrollerade, sexmånaders fas-III studier (omfattande monoterapistudier och studier med patienter på en stabil dos av acetylkolinesterashämmare) visade att det var en statistiskt signifikant effektskillnad till fördel för memantinbehandling för kognitiv, global och funktionell domän. Hos patienter som identifierades med samtidig försämring på alla tre områden visade resultatet en statistiskt signifikant effekt av memantin vad gällde att förhindra försämring, dubbelt så många placebobehandlade patienter som memantinbehandlade patienter uppvisade försämring i alla tre avseenden (21 % jämfört med 11 %,  $p<0,0001$ ).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

*Absorption:* Memantin har en absolut biotillgänglighet på ca 100 %.  $t_{max}$  är mellan 3 och 8 timmar. Det finns inget som tyder på att föda påverkar absorptionen av memantin.

*Distribution:* Dagliga doser på 20 mg leder till steady-state-plasmakoncentrationer av memantin på 70 till 150 ng/ml (0,5-1  $\mu$ mol) med stora interindividuella variationer. Vid dagliga doser på 5 till 30 mg, beräknades en genomsnittlig kvot mellan cerebrospinalvätska (CSF) och serum på 0,52. Distributionsvolymen är omkring 10 l/kg. Ca 45 % memantin är bundet till plasmaproteiner.

*Metabolism:* Hos människa förekommer ca 80 % av memantinrelaterat material i cirkulationen som modersubstans. Huvudsakliga humana metaboliter är N-3,5-dimetyl-gludantan, isomerisk blandning av 4- och 6-hydroxy-memantin samt 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av dessa metaboliter uppvisar NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalyserad metabolism har påvisats *in vitro*.

I en studie med peroralt tillfört  $^{14}C$ -memantin, återfanns i genomsnitt 84 % av dosen inom 20 dagar, varvid mer än 99 % utsöndrades renalt.

*Eliminering:* Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal  $t_{1/2}$  på 60 till 100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance ( $Cl_{tot}$ ) till 170 ml/min/1,73  $m^2$  och total njurclearance består delvis av tubulär utsöndring.

I njurarna sker även tubulär resorption, troligen medierad av katjonaktiva transportproteiner. Elimineringshastigheten av memantin via njurarna om urinen är alkalisk kan minskas med en faktor på 7 till 9 (se avsnitt 4.4). Alkalisering av urin kan vara ett resultat av drastiska förändringar av kosten, t.ex. vid övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av antacida.

*Linjäritet:* Studier på frivilliga har visat linjär farmakokinetik inom dosområdet 10 till 40 mg.

*Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband:* Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som  $k_i$ -värdet ( $k_i$  = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5  $\mu\text{mol}$  i frontala cortex hos människa.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid korttidsstudier på råttor har memantin liksom andra NMDA-antagonister orsakat neuronal vakuolisering och nekros (Olney-lesioner) endast efter doser som ledde till mycket höga maxkoncentrationer i serum. Ataxi och andra prekliniska tecken har föregått vakuolisering och nekros. Eftersom effekterna varken har observerats vid långtidsstudier på gnagare eller icke-gnagare, är den kliniska relevansen av dessa fynd inte känd.

Ögonförändringar observerades i vissa studier av upprepad dostoicitet på gnagare och hund, men inte på apa. I kliniska studier med memantin visade särskilda oftalmoskopiska undersökningar inte några ögonförändringar.

Fosfolipidos i lungmakrofager till följd av memantinackumulering i lysosomer observerades på gnagare. Denna effekt är känd från andra aktiva substanser med katjonaktiva amfifila egenskaper. Det finns ett möjligt samband mellan denna ackumulering och den vakuolisering som har observerats i lungor. Denna effekt observerades endast vid höga doser på gnagare. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Ingen gentoxicitet har observerats i standardtester av memantin. Det fanns inget tecken på karcinogenicitet vid livstidsstudier på mus och råttor. Memantin var inte teratogent hos råttor och kanin, inte ens vid maternellt toxiska doser, och inga effekter av memantin sågs på fertiliteten. Hos råttor noterades minskad fostertillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Tabletkärna för 5/10/15/20 mg filmdragerade tabletter:*

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

*Tablettdragering för 5/10/15/20 mg filmdragerade tabletter:*

Hypromellos  
Makrogol 400  
Titandioxid (E 171)

*Dessutom för 10 mg filmdragerade tabletter:*

Gul järnoxid (E172)

*Dessutom för 15 mg och 20 mg filmdragerade tabletter:*

Gul och röd järnoxid (E 172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje förpackning innehåller 28 filmdragerade tabletter i 4 PVDC/PE/PVC/Al-bliester eller PP/AL-bliester med 7 filmdragerade tabletter om 5 mg, 7 filmdragerade tabletter om 10 mg, 7 filmdragerade tabletter om 15 mg och 7 filmdragerade tabletter om 20 mg.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/016  
EU/1/02/218/023

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännande: 17 maj 2002  
Förnyat godkännande: 17 maj 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Axura 20 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Blekröda till grå-röda, avlånga filmdragerade tabletter präglade ”20” på ena sidan och präglade ”MEM” på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers demens. Terapin ska endast startas om det finns en vårdare som regelbundet övervakar patientens läkemedelsintag. Diagnos bör ställas enligt gällande riktlinjer. Tolerabiliteten och doseringen av memantin bör regelbundet utvärderas, helst inom tre månader efter behandlingens start. Därefter bör den kliniska nyttan och patientens tolerabilitet regelbundet utvärderas enligt gällande riktlinjer. Underhållsbehandling kan pågå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandling med memantin. Utsättning av memantin bör övervägas då behandlingseffekt inte längre uppnås eller då patienten inte tolererar behandlingen.

#### *Vuxna:*

##### Dostitrering

Den maximala dygnsdosen är 20 mg per dag. För att minska risken för biverkningar uppnås underhållsdosen genom en titreringsökning med 5 mg i veckan under de första 3 veckorna enligt följande: Andra tablettstyrkor finns tillgängliga för upptitrering.

##### Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta en 5 mg filmdragerad tablett per dag i 7 dagar.

##### Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta en 10 mg filmdragerad tablett per dag i 7 dagar.

##### Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta en 15 mg filmdragerad tablett per dag i 7 dagar.

##### Från vecka 4 och framåt:

Patienten ska ta en 20 mg filmdragerad tablett en gång per dag.

Underhållsdos

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

*Äldre:* Baserat på de kliniska studierna är den rekommenderade dosen för patienter över 65 års ålder 20 mg per dag enligt ovanstående beskrivning.

*Nedsatt njurfunktion:* Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) krävs ingen dosjustering. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) ska den dagliga dosen vara 10 mg per dag. Efter minst 7 dagars behandling och om dosen tolereras väl kan dosen ökas upp till 20 mg per dag enligt standardiserat titreringschema. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5-29 ml/min) bör daglig dos vara 10 mg per dag.

*Nedsatt leverfunktion:* Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B) behövs ingen dosjustering. Data avseende användning av memantin till patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas. Administrering av Axura rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

*Barn och ungdomar:* Axura rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt..

#### Administreringssätt

Axura ska administreras en gång dagligen och ska tas vid samma tidpunkt varje dag. De filmdragerade tablettorna kan tas med eller utan föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet rekommenderas hos patienter som lider av epilepsi, med tidigare anamnes på kramper eller hos patienter predisponerade för epilepsi.

Samtidig användning av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextrometorfan bör undvikas. Dessa föreningar verkar i samma receptorsystem som memantin, varför biverkningar (i huvudsak relaterade till det centrala nervsystemet (CNS) kan förekomma oftare eller mer uttalat (se även avsnitt 4.5).

Vissa faktorer som kan höja urinens pH (se avsnitt 5.2 "Eliminering") kan göra det nödvändigt med noggrann övervakning av patienten. Dessa faktorer inkluderar drastiska förändringar av kosten, t.ex. en övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av medel för neutralisering av magsyran. Urinens pH kan även höjas genom tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA) eller allvarliga urinvägsinfektioner med *proteusbakterier*.

I de flesta kliniska försök har patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, dekompenenserad hjärtinsufficiens (NYHA III-IV) eller obehandlad hypertoni exkluderats. Till följd av detta finns endast begränsade uppgifter tillgängliga och patienter med dessa tillstånd bör övervakas noga.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av de farmakologiska effekterna och verkningsmekanismen för memantin kan följande interaktioner inträffa:

- Verkningsmekanismen tyder på att effekterna av L-dopa, dopaminerga agonister och antikolinergika kan förstärkas genom samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom

memantin. Effekten av barbiturater och neuroleptika kan minska. Samtidig tillförsel av memantin och antispasmodika, dantrolen eller baklofen, kan förändra effekten av dessa och en dosjustering kan vara nödvändig.

- Samtidig användning av memantin och amantadin bör undvikas på grund av risken för farmakotoxisk psykos. Båda föreningarna är kemiskt besläktade NMDA-antagonister. Detsamma kan gälla för ketamin och dextrometorfan (se även avsnitt 4.4). Det finns en publicerad fallrapport om en möjlig risk även för kombinationen memantin och fenytoin.
- Andra aktiva substanser såsom cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin och nikotin som använder samma renala katjonaktiva transportsystem som amantadin kan eventuellt också interagera med memantin med en potentiell risk för ökade plasmanivåer.
- Serumkoncentrationen av hydroklortiazid (HKT) kan eventuellt reduceras när memantin administreras tillsammans med HKT eller något kombinationspreparat innehållande HKT.
- Efter introduktion på marknaden har enskilda fall av förhöjda INR-värden (international normalized ratio) rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Även om ett kausalt samband inte kunnat fastställas, rekommenderas att noggrant monitorera PK-INR-värden hos patienter som samtidigt behandlas med perorala antikoagulantia.

I enkeldos farmakokinetiska (PK) studier med unga friska individer har ingen relevant interaktion mellan aktiva substanser memantin och glyburid/metformin eller donepezil observerats.

I en klinisk studie med unga friska frivilliga har ingen relevant effekt av memantin på galantamins farmakokinetik observerats.

Memantin hämmar inte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinnehållande monooxygenas, epoxidhydrolas eller sulfatering *in vitro*.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

För memantin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder på en potential för minskad intrauterin tillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering (se avsnitt 5.3). Eventuell risk för människa är inte känd. Memantin bör inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

##### Amning

Det är inte känt om memantin utsöndras i human bröstmjolk men med hänsyn till att substansen är lipofil inträffar detta förmodligen. Kvinnor som tar memantin bör inte amma.

##### Fertilitet

Inga biverkningar av memantin har observerats vid prekliniska fertilitetsstudier på hanar och honor.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Måttlig till svår Alzheimers sjukdom försämrar vanligtvis förmågan att framföra fordon och att använda maskiner. Vidare har Axura en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varför polikliniska patienter bör uppmanas att vara speciellt försiktiga.

#### **4.8 Biverkningar**

##### *Sammanfattning av säkerhetsprofil*

I kliniska studier av mild till svår demens, omfattande 1 784 patienter behandlade med Axura och 1595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan Axura och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i Axura-gruppen än i placebo-gruppen var yrsel (6,3 % jämfört med 5,6 %), huvudvärk (5,2 % jämfört med 3,9 %), förstoppning (4,6 % jämfört med 2,6 %), somnolens (3,4 % jämfört med 2,2 %) och hypertoni (4,1 % jämfört med 2,8 %).

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med Axura samt efter introduktion på marknaden. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

*Lista över biverkningar i tabellform*

Biverkningar rankas enligt ett organklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem klass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psykiska störningar	Vanliga	Somnolens
	Mindre vanliga	Konfusion
	Mindre vanliga	Hallucinationer <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner <sup>2</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Balanssjukdomar
	Mindre vanliga	Gånggrubbning
	Mycket sällsynta	Kramper
Hjärtat	Mindre vanlig	Hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkning
	Ingen känd frekvens	Pankreatit <sup>2</sup>
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Trötthet

<sup>1</sup> Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

<sup>2</sup> Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

Alzheimers sjukdom har associerats med depression, självmordstankar och självmord. Efter marknadsintroduktion har sådana fall rapporterats hos patienter behandlade med Axura.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

### **4.9 Överdoser**

Det finns endast begränsad erfarenhet beträffande överdosering från kliniska studier och från erfarenheter efter introduktion på marknaden.

*Symtom:* Relativt stora överdoser (200 mg respektive 105 mg/dag i 3 dagar) har associerats med antingen endast symtom på trötthet, svaghet och/eller diarré eller inga symtom. I fall med överdoser under 140 mg eller okända doser uppvisade patienterna symtom från centrala nervsystemet (konfusion, dåsighet, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gångrubbning) och/eller från magtarmkanalen (kräkningar och illamående).

I det mest extrema fallet av överdosering överlevde patienten det perorala intaget på totalt 2 000 mg memantin med effekter på centrala nervsystemet (koma i 10 dagar och senare diplopi och agitation). Patienten erhöll symtomatisk behandling och plasmaferes. Patienten återhämtade sig utan några bestående följsjukdomar.

I ett annat fall med stor överdosering överlevde också patienten och återhämtade sig. Patienten erhöll 400 mg memantin peroralt och upplevde symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, psykos, visuella hallucinationer, ökad krampbenägenhet, somnolens, domningar och medvetslöshet.

*Behandling:* I händelse av överdosering ska behandlingen vara symtomatisk. Det finns ingen specifik antidot mot intoxication eller överdosering. Procedurer enligt klinisk praxis för att avlägsna aktiv substans, såsom ventrikelsköljning, medicinskt kol (avbrytande av möjlig enterohepatisk cirkulation), surgörning av urin, påtvingad diures, ska användas om det anses lämpligt.

I händelse av tecken och symtom på generell överstimulering av centrala nervsystemet (CNS) ska försiktig symtomatisk klinisk behandling övervägas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid demenssjukdomar, ATC-kod: N06DX01.

Det finns ökande bevis för att dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer, bidrar till såväl uppträdande av symtom som sjukdomsprogression vid neurodegenerativ demens.

Memantin är en spänningsberoende icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist med måttlig affinitet. Den modulerar effekterna av patologiskt förhöjda toniska glutamatnivåer som kan leda till neuronal dysfunktion.

#### *Kliniska studier:*

En pivotal monoterapistudie på patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (MMSE (mini-mental state examination) totalpoäng vid start 3-14) omfattade 252 hemmaboende patienter. Studien visade fördelaktig effekt för memantinbehandling jämfört med placebobehandling vid 6 månader (observed cases-analysis avseende CIBIC-plus (clinician's interview based impression of change)):



p=0,025; ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living): p=0,003; SIB (severe impairment battery): p=0,002).

En pivotal monoterapistudie av memantin vid behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng 10 till 22 vid start) omfattade 403 patienter. Memantinbehandlade patienter uppvisade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebobehandlade patienter avseende primära endpoints: ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale) (p=0,003) och CIBIC-plus (p=0,004) vid vecka 24 (LOCF (last observation carried forward)). I en annan monoterapistudie för behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom randomiserades totalt 470 patienter (MMSE total poäng vid start 11-23). Vid den prospektivt definierade primära analysen uppnåddes ingen statistiskt signifikant skillnad för primär efficacy endpoint vid vecka 24.

En metaanalys av patienter med måttligt till svår Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng < 20) från sex placebokontrollerade, sexmånaders fas-III studier (omfattande monoterapistudier och studier med patienter på en stabil dos av acetylkolinesterashämmare) visade att det var en statistiskt signifikant effektskillnad till fördel för memantinbehandling för kognitiv, global och funktionell domän. Hos patienter som identifierades med samtidig försämring på alla tre områden visade resultatet en statistiskt signifikant effekt av memantin vad gällde att förhindra försämring, dubbelt så många placebobehandlade patienter som memantinbehandlade patienter uppvisade försämring i alla tre avseenden (21 % jämfört med 11 %, p<0,0001).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

*Absorption:* Memantin har en absolut biotillgänglighet på ca 100 %.  $t_{max}$  är mellan 3 och 8 timmar. Det finns inget som tyder på att föda påverkar absorptionen av memantin.

*Distribution:* Dagliga doser på 20 mg leder till steady-state-plasmakoncentrationer av memantin på 70 till 150 ng/ml (0,5-1  $\mu$ mol) med stora interindividuella variationer. Vid dagliga doser på 5 till 30 mg, beräknades en genomsnittlig kvot mellan cerebrospinalvätska (CSF) och serum på 0,52. Distributionsvolymen är omkring 10 l/kg. Ca 45 % memantin är bundet till plasmaproteiner.

*Metabolism:* Hos människa förekommer ca 80 % av memantinrelaterat material i cirkulationen som moderssubstans. Huvudsakliga humana metaboliter är N-3,5-dimetyl-gludantan, isomerisk blandning av 4- och 6-hydroxy-memantin samt 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av dessa metaboliter uppvisar NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalyserad metabolism har påvisats *in vitro*.

I en studie med peroralt tillfört  $^{14}$ C-memantin, återfanns i genomsnitt 84 % av dosen inom 20 dagar, varvid mer än 99 % utsöndrades renalt.

*Eliminering:* Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal  $t_{1/2}$  på 60 till 100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance ( $Cl_{tot}$ ) till 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och total njurclearance består delvis av tubulär utsöndring.

I njurarna sker även tubulär resorption, troligen medierad av katjonaktiva transportproteiner. Elimineringshastigheten av memantin via njurarna om urinen är alkalisk kan minskas med en faktor på 7 till 9 (se avsnitt 4.4). Alkalisering av urin kan vara ett resultat av drastiska förändringar av kosten, t.ex. vid övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av antacida.

*Linjäritet:* Studier på frivilliga har visat linjär farmakokinetik inom dosområdet 10 till 40 mg.

*Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband:* Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som  $k_i$ -värdet ( $k_i$  = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5  $\mu$ mol i frontala cortex hos människa.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid korttidsstudier på råttor har memantin liksom andra NMDA-antagonister orsakat neuronal vakuolisering och nekros (Olney-lesioner) endast efter doser som ledde till mycket höga maxkoncentrationer i serum. Ataxi och andra prekliniska tecken har föregått vakuolisering och nekros. Eftersom effekterna varken har observerats vid långtidsstudier på gnagare eller icke-gnagare, är den kliniska relevansen av dessa fynd inte känd.

Ögonförändringar observerades i vissa studier av upprepad dostoicitet på gnagare och hund, men inte på apa. I kliniska studier med memantin visade särskilda oftalmoskopiska undersökningar inte några ögonförändringar.

Fosfolipidos i lungmakrofager till följd av memantinackumulering i lysosomer observerades på gnagare. Denna effekt är känd från andra aktiva substanser med katjonaktiva amfifila egenskaper. Det finns ett möjligt samband mellan denna ackumulering och den vakuolisering som har observerats i lungor. Denna effekt observerades endast vid höga doser på gnagare. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Ingen gentoxicitet har observerats i standardtester av memantin. Det fanns inget tecken på karcinogenicitet vid livstidsstudier på mus och råttor. Memantin var inte teratogent hos råttor och kanin, inte ens vid maternellt toxiska doser, och inga effekter av memantin sågs på fertiliteten. Hos råttor noterades minskad fostertillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

#### *Tablettdragering:*

Hypromellos  
Makrogol 400  
Titandioxid (E 171)  
Gul och röd järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistarförpackningar innehållande 14 filmdragerade tabletter per PVDC/PE/PVC/Al-blistra eller PP/Al-blisterkarta. Förpackningsstorlekar om 14, 28, 42, 56, 98 filmdragerade tabletter. Flerpack som innehåller 840 (20 x 42) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/017  
EU/1/02/218/018  
EU/1/02/218/019  
EU/1/02/218/020  
EU/1/02/218/021  
EU/1/02/218/022  
EU/1/02/218/024  
EU/1/02/218/025  
EU/1/02/218/026  
EU/1/02/218/027  
EU/1/02/218/028  
EU/1/02/218/029

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännande: 17 maj 2002  
Förnyat godkännande: 17 maj 2007

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
KARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Axura 10 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter.  
14 tabletter.  
28 filmdragerade tabletter.  
30 filmdragerade tabletter.  
42 filmdragerade tabletter.  
50 filmdragerade tabletter.  
56 filmdragerade tabletter.  
98 filmdragerade tabletter.  
100 filmdragerade tabletter.  
112 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/012 14 filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/007 28 filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/001 30 filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/013 42 filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/002 50 filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/008 56 filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/014 98 filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/003 100 filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/009 112 filmdragerade tabletter.

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Axura 10 mg tabletter

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR 42, 50 OCH 98 TABLETTER SOM INTERMEDIÄR FÖRPACKNING / DEL AV MULTIFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Axura 10 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter. 42 filmdragerade tabletter.  
Del av multipelförpackning som innehåller 20 förpackningar. Varje förpackning innehåller 42 filmdragerade tabletter. Får ej säljas separat.  
Filmdragerade tabletter. 50 filmdragerade tabletter.  
Del av multipelförpackning som innehåller 20 förpackningar. Varje förpackning innehåller 50 filmdragerade tabletter. Får ej säljas separat.  
Filmdragerade tabletter. 98 filmdragerade tabletter.  
Del av multipelförpackning som innehåller 10 förpackningar. Varje förpackning innehåller 98 filmdragerade tabletter. Får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU1/02/218//010 1000 (20 x 50) filmdragerade tabletter  
EU1/02/218//015 980 (10 x 98) filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/030 840 (20 x 42) filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Axura 10 mg tabletter

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ FÖRPACKNINGEN AV EN MULTIPELFÖRPACKNING (20 x 42 TABLETTER, 20 x 50 TABLETTER OCH 10 x 98 TABLETTER) SOM ÄR EMBALLERAD I FOLIE (INKLUSIVE "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 10 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning som innehåller:

20 förpackningar. Varje förpackning innehåller 42 filmdragerade tabletter.  
20 förpackningar. Varje förpackning innehåller 50 filmdragerade tabletter.  
10 förpackningar. Varje förpackning innehåller 98 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218//010 1000 (20 x 50) filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/015 980 (10 x 98) filmdragerade tabletter.  
EU/1/02/218/030 840 (20 x 42) filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER FÖR TABLETTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 10 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}  
Se kantmärkning.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}  
Se kantmärkning.

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG OCH ETIKETT FÖR FLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 5 mg/pumpning oral lösning.  
memantinhydroklorid.

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje aktivering av pumpen (en pumpning) ger 0,5 ml lösning innehållande 5 mg memantinhydroklorid, vilket motsvarar 4,16 mg memantin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Lösningen innehåller även kaliumsorbat och sorbitol (E 420).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral lösning.  
50 ml.  
100 ml.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.  
En gång dagligen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat. {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Öppnad flaska ska användas inom 3 månader.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/005 50 ml.  
EU/1/02/218/006 100 ml.

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Axura 5 mg/pumpning lösning.



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG OCH ETIKETT FÖR 50ml FLASKA SOM INTERMEDIÄR FÖRPACKNING / DEL AV MULTIFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 5 mg/pumpning oral lösning.  
memantinhydroklorid.

**2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)**

Varje aktivering av pumpen (en pumpning) ger 0,5 ml lösning innehållande 5 mg memantinhydroklorid, vilket motsvarar 4,16 mg memantin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Lösningen innehåller även kaliumsorbat och sorbitol (E 420).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral lösning. 50 ml.  
Del av multipelförpackning som innehåller 10 förpackningar. Varje förpackning innehåller 1 flaska om 50 ml oral lösning. Får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.  
En gång dagligen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat. {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

Öppnad flaska ska användas inom 3 månader.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/011 500ml (10 x 50ml)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Axura 5 mg/pumpning lösning.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ FÖRPACKNINGEN AV EN MULTIPLELFÖRPACKNING (10 x 50 ml) SOM ÄR EMBALLERAD I FOLIE (INKLUSIVE "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 5 mg/pumpning oral lösning.  
memantinhydroklorid.

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje aktivering av pumpen (en pumpning) ger 0,5 ml lösning innehållande 5 mg memantinhydroklorid, vilket motsvarar 4,16 mg memantin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Lösningen innehåller även kaliumsorbat och sorbitol (E 420).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral lösning  
Multipelförpackning 500 ml, innehållande 10 förpackningar. Varje förpackning innehåller 1 flaska om 50 ml oral lösning.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.  
En gång dagligen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat. {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Öppnad flaska ska användas inom 3 månader.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/011 500ml (10 x 50ml)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR 28 TABLETTER - FÖRPACKNING FÖR INLEDANDE AV BEHANDLING – 4 VECKORS BEHANDLINGSSCHEMA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Axura 5, mg filmdragerade tabletter.  
Axura 10 mg filmdragerade tabletter.  
Axura 15 mg filmdragerade tabletter.  
Axura 20 mg filmdragerade tabletter.  
Memantinhydroklorid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg memantinhydroklorid motsvarande 4,15 mg memantin.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg memantinhydroklorid motsvarande 12,46 mg memantin.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Varje förpackning med 28 filmdragerade tabletter för ett 4 veckors behandlingsschema innehåller:

7 x Axura 5 mg  
7 x Axura 10 mg  
7 x Axura 15 mg  
7 x Axura 20 mg.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

En gång dagligen.

Rådfråga din läkare beträffande fortsättning av din behandling.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/016 28 filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/023 28 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Axura 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tabletter

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING: fram- och baksida**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Axura 5 mg  
Axura 10 mg  
Axura 15 mg  
Axura 20 mg

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Memantinhydroklorid

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 filmdragerade tabletter, Axura 5 mg  
7 filmdragerade tabletter, Axura 10 mg  
7 filmdragerade tabletter, Axura 15 mg  
7 filmdragerade tabletter, Axura 20 mg

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

En tablett dagligen

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

Vecka 1, 2, 3, 4

Dag 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING: framsida**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Axura 5 mg  
Axura 10 mg  
Axura 15 mg  
Axura 20 mg  
Filmdragerade tabletter

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Memantinhydroklorid

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Varje förpackning med 28 filmdragerade tabletter för ett 4 veckors behandlingsschema innehåller:

7 x Axura 5 mg  
7 x Axura 10 mg  
7 x Axura 15 mg  
7 x Axura 20 mg

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

En gång dagligen

Rådfråga din läkare beträffande fortsättning av din behandling.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/016 28 filmdragerade tabletter

EU/1/02/218/023 28 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER FÖR TABLETTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}  
Se präglat tryck.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}  
Se präglat tryck.

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 20 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter.  
14 filmdragerade tabletter.  
28 filmdragerade tabletter.  
42 filmdragerade tabletter.  
56 filmdragerade tabletter.  
98 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

En gång dagligen

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/017 14 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/018 28 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/019 42 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/020 56 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/021 98 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/024 14 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/025 28 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/026 42 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/027 56 Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/028 98 Filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Axura 20 mg tabletter

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
KARTONG FÖR 42 TABLETTER SOM INTERMEDIÄR FÖRPACKNING / DEL AV  
MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Axura 20 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid (motsvarande 16,62 mg memantin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter. 42 filmdragerade tabletter.  
Del av multipelförpackning som innehåller 20 förpackningar. Varje förpackning innehåller 42 filmdragerade tabletter. Får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

En gång dagligen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/022 840 (20 x 42) Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/029 840 (20 x 42) Filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Axura 20 mg tabletter

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
ETIKETT PÅ FÖRPACKNINGEN AV EN MULTIPELFÖRPACKNING (20 x 42  
TABLETTER) SOM ÄR EMBALLERAD I FOLIE (INKLUSIVE "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 20 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning, 840 filmdragerade tabletter, innehållande 20 förpackningar, varje förpackning innehåller 42 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

En gång dagligen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**



**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/218/022 840 (20 x 42) Filmdragerade tabletter  
EU/1/02/218/029 840 (20 x 42) Filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER FÖR TABLETTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Axura 20 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}  
Se präglat tryck.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot {nummer}  
Se präglat tryck.

**5. ÖVRIGT**

Mån → Tis → Ons → Tor → Fre → Lör → Sön

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Axura 10 mg filmdragerade tabletter** Memantinhydroklorid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Axura är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Axura
3. Hur du tar Axura
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Axura ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Axura är och vad det används för**

##### *Hur Axura verkar*

Axura innehåller den aktiva substansen memantinhydroklorid.

Axura hör till en läkemedelsgrupp känd som anti-demensläkemedel. Minnesförlust vid Alzheimers sjukdom beror på en störning av meddelandesignaler i hjärnan. Hjärnan innehåller så kallade NMDA-receptorer (N-metyl-D-aspartat) som har att göra med överföringen av nervsignaler som är viktiga för inläring och minnet. Axura hör till en läkemedelsgrupp som kallas NMDA-receptorantagonister. Axura verkar på dessa NMDA-receptorer genom att förbättra överföringen av nervsignaler och minnet.

##### *Vad Axura används för*

Axura används för behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Axura**

##### **Använd inte Axura**

- om du är allergisk (överkänslig) mot memantinhydroklorid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Axura

- om du tidigare har haft epileptiska anfall.
- om du nyligen har haft en myokardinfarkt (hjärtattack) eller om du lider av obehandlad hjärtsvikt eller av okontrollerad hypertoni (högt blodtryck).

I dessa situationer ska behandlingen övervakas noga och den kliniska nyttan med Axura ska regelbundet bedömas av din läkare.

Om du lider av nedsatt njurfunktion (njurproblem) ska din läkare noga övervaka din njurfunktion och om nödvändigt anpassa memantindoserna därefter.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller amantadin (för behandling av Parkinsons sjukdom), ketamin (en substans som i allmänhet används som bedövningsmedel), dextrometorfan (används i allmänhet för att behandla hosta) och andra NMDA-antagonister bör undvikas.

Axura rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Axura**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller tänkas ta andra läkemedel.

Axura kan särskilt påverka effekterna av följande läkemedel och dessa doser kan behöva ändras av din läkare:

amantadin, ketamin, dextrometorfan

dantrolen, baklofen

cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin

hydroklorotiazid (eller någon kombination med hydroklorotiazid)

antikolinergika (ämnen som allmänt används för att behandla rörelserubbningar eller kramper i tarmarna)

antiepileptika (ämnen som används för att förhindra och lindra krampanfall)

barbiturater (ämnen som allmänt används för insomning)

dopaminerga agonister (ämnen såsom L-dopa, bromokriptin)

neuroleptika (ämnen som används vid behandling av psykiska sjukdomar)

orala antikoagulantia

Om du läggs in på sjukhus ska du tala om för din läkare att du tar Axura.

### **Axura med mat och dryck**

Du ska tala om för din läkare om du nyligen har ändrat eller avser att ändra din kost på ett betydande sätt (t.ex. från vanlig kost till enbart vegetarisk kost) eller om du lider av tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA, ett överskott på syrabildande ämnen i blodet till följd av njurfunktionsstörning (nedsatt njurfunktion)) eller allvarlig urinvägsinfektion (blåskatarr), eftersom din läkare då kan behöva justera dosen på din medicin.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

*Graviditet:* Användning av memantin hos gravida kvinnor rekommenderas inte.

*Amning:* Kvinnor som tar Axura ska inte amma.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Din läkare kommer att tala om för dig om din sjukdom tillåter att du kör fordon och använder maskiner på ett säkert sätt. Axura kan dessutom ändra din reaktionsförmåga, vilket gör det olämpligt att köra fordon eller använda maskiner.

## **3. Hur du tar Axura**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Dosering**

Den rekommenderade dosen Axura för vuxna och äldre patienter är 20 mg en gång om dagen. För att minska risken för biverkningar uppnås den här dosen gradvis genom följande dagliga behandlingsschema:

vecka 1	en halv 10 mg tablett
vecka 2	en 10 mg tablett
vecka 3	en och en halv 10 mg tablett
vecka 4 och därefter	två 10 mg tabletter en gång om dagen

Den vanliga startdosen är en halv tablett en gång om dagen (1 x 5 mg) under den första veckan. Detta ökas till en tablett en gång om dagen (1 x 10 mg) under den andra veckan och till 1 och en halv tablett en gång om dagen under den tredje veckan. Från och med den fjärde veckan är den vanliga dosen 2 tabletter en gång om dagen (1 x 20 mg).

#### **Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion**

Om du har nedsatt njurfunktion bestämmer din läkare en dos som passar ditt tillstånd. I detta fall bör din läkare undersöka din njurfunktion med vissa bestämda mellanrum.

#### **Administration**

Axura ska tas peroralt en gång om dagen. För att du ska ha nytta av din medicin måste du ta den regelbundet varje dag vid samma tid på dagen. Tabletterna ska sväljas med lite vatten. Tabletterna kan tas med eller utan föda.

#### **Behandlingstid**

Fortsätt att ta Axura så länge du har nytta av den. Din läkare bör regelbundet bedöma din behandling.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Axura**

- I allmänhet bör det inte skada dig om du tar för mycket Axura. Du kan få ökade symtom som beskrivs i avsnitt 4. "Eventuella biverkningar".
- Om du tar en stor överdos Axura ska du kontakta din läkare eller kontakta medicinsk rådgivning, eftersom du kan behöva vård.

#### **Om du har glömt att ta Axura**

- Om du upptäcker att du har glömt att ta din dos Axura ska du vänta och ta din nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

I allmänhet är de observerade biverkningarna lindriga till måttliga.

*Vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 100):*

- Huvudvärk, sömnhighet, förstoppning, förhöjda leverfunktionstester, yrsel, balanssjukdomar andnöd, högt blodtryck och läkemedelsöverkänslighet

*Mindre vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 1 000):*

- Trötthet, svampinfektioner, förvirring, hallucinationer, kräkningar, gångrubbning, hjärtsvikt och blodpropp i vener

*Mycket sällsynta (drabbar färre än 1 användare av 10 000):*

- Kramper

*Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data):*

- Bukspottskörtelinflammation, leverinflammation (hepatit) och psykotiska reaktioner

Alzheimers sjukdom har förknippats med depression, självmordstankar och suicid. Dessa händelser har rapporterats hos patienter som behandlats med Axura.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Axura ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är memantinhydroklorid. Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat, alla i tablettkärnan; och hypromellos, makrogol 400, titandioxid (E 171) och gul järnoxid (E172), alla i tablettdrageringen.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Axura filmdragerade tabletter är blekt gula till gula, ovala med brytskåra, märkta ”1-0” på ena sidan och ”M M” på den andra sidan.

Axura filmdragerade tabletter finns som blisterförpackningar om 14 tabletter, 28 tabletter, 30 tabletter, 42 tabletter, 50 tabletter, 56 tabletter, 98 tabletter, 100 tabletter, 112 tabletter.

Flerpack som innehåller 840 (20 x 42) tabletter, 980 (10 x 98) tabletter eller 1000 (20 x 50) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

## Tillverkare

Merz Pharma GmbH + Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **Belgique/België/Belgien**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **България**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503 – 0

### **Česká republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Danmark**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503 – 0

### **Deutschland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

### **Eesti**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +372 6 460980

### **Ελλάδα**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503 - 0

### **España**

Merz Pharma España S.L.  
Tel: +34 91 657 47 84

### **France**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél: +49 (0)69 1503 – 0

### **Hrvatska**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Ireland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Lietuva**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +370 52 711710

### **Luxembourg/Luxemburg**

Hanff s.à r.l. et cie, s.e.c.s.  
Tél: +352 45 07 07-1

### **Magyarország**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

### **Malta**

Clinipharm Co. Ltd  
Tel: +356 21 43 74 15

### **Nederland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Norge**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503 – 0

### **Österreich**

Merz Pharma Austria GmbH  
Tel: +43 1 869 16 04-0

### **Polska**

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA  
Tel: +48 22 634 02 22

### **Portugal**

Merz Pharma España S.L.  
Tel: +34 91 657 47 84

### **România**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503 – 0

### **Slovenija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0



**Ísland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Sími.: +49 (0)69 1503 – 0

**Italia**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Κύπρος**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Latvija**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +371 67 103203

**Slovenská republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Suomi/Finland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Sverige**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**United Kingdom**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Axura 5 mg/pumpning oral lösning** Memantinhydroklorid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns du information om följande:**

1. Vad Axura är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Axura
3. Hur du tar Axura
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Axura ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Axura är och vad det används för**

##### *Hur Axura verkar*

Axura innehåller den aktiva substansen memantinhydroklorid.

Axura hör till en läkemedelsgrupp känd som anti-demensläkemedel.

Minnesförlust vid Alzheimers sjukdom beror på en störning av meddelandesignaler i hjärnan. Hjärnan innehåller så kallade NMDA-receptorer (N-metyl-D-aspartat) som har att göra med överföringen av nervsignaler som är viktiga för inlärning och minnet. Axura hör till en läkemedelsgrupp som kallas NMDA-receptorantagonister. Axura verkar på dessa NMDA-receptorer genom att förbättra överföringen av nervsignaler och minnet.

##### *Vad Axura används för*

Axura används för behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Axura**

##### **Använd inte Axura**

- om du är allergisk (överkänslig) mot memantinhydroklorid eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Axura

- om du tidigare har haft epileptiska anfall.
- om du nyligen har haft en myokardinfarkt (hjärtattack) eller om du lider av obehandlad hjärtsvikt eller av okontrollerad hypertoni (høgt blodtryck).

I dessa situationer ska behandlingen övervakas noga och den kliniska nyttan med Axura ska regelbundet bedömas av din läkare.

Om du lider av nedsatt njurfunktion (njurproblem) ska din läkare noga övervaka din njurfunktion och om nödvändigt anpassa memantindoserna därefter.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller amantadin, (för behandling av Parkinsons sjukdom), ketamin (en substans som i allmänhet används som ett bedövningsmedel), dextrometorfan (används i allmänhet för att behandla hosta) och andra NMDA-antagonister bör undvikas.

Axura rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Axura**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller tänkas ta andra läkemedel.

Axura kan särskilt påverka effekterna av följande läkemedel och dessa doser kan behöva ändras av din läkare:

- amantadin, ketamin, dextrometorfan
- dantrolen, baklofen
- cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin
- hydroklorotiazid (eller någon kombination med hydroklorotiazid)
- antikolinergika (ämnen som allmänt används för att behandla rörelserubbningar eller kramper i tarmarna)
- anti epileptika (ämnen som används för att förhindra och lindra krampanfall)
- barbiturater (ämnen som allmänt används för insomning)
- dopaminerga agonister (ämnen såsom L-dopa, bromokriptin)
- neuroleptika (ämnen som används vid behandling av psykiska sjukdomar)
- orala antikoagulantia.

Om du läggs in på sjukhus ska du tala om för din läkare att du tar Axura.

### **Axura med mat och dryck**

Du ska tala om för din läkare om du nyligen har ändrat eller avser att ändra din kost på ett betydande sätt (t.ex. från vanlig kost till enbart vegetarisk kost) eller om du lider av tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA, ett överskott på syrabildande ämnen i blodet till följd av njurfunktionsstörning (nedsatt njurfunktion) eller allvarlig urinvägsinfektion (blåskatarr) eftersom din läkare då kan behöva justera dosen på din medicin.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

*Graviditet:* Användning av memantin hos gravida kvinnor rekommenderas inte.

*Amning:* Kvinnor som tar Axura ska inte amma.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Din läkare kommer att tala om för dig om din sjukdom tillåter att du kör fordon och använder maskiner på ett säkert sätt. Axura kan dessutom ändra din reaktionsförmåga, vilket gör det olämpligt att köra fordon eller använda maskiner.

### **Axura innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller sorbitol. Om din läkare har sagt att du har intolerans mot vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att underrätta dig om detta.

Dessutom innehåller detta läkemedel kalium, mindre än 1 mmol (39 mg) per dos, alltså nästintill fritt från kalium.

## **3. Hur du tar Axura**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

## Dosering

En pumpning innehåller 5 mg memantinhydroklorid.

Den rekommenderade dosen Axura för vuxna och äldre patienter är 4 pumpningar, motsvarande 20 mg dagligen.

För att minska risken för biverkningar uppnås den här dosen gradvis genom följande dagliga behandlingsschema:

vecka 1	en pumpning
vecka 2	två pumpningar
vecka 3	tre pumpningar
vecka 4 och därefter	fyra pumpningar

Den vanliga startdosen är en pumpning (1 x 5 mg) en gång om dagligen under den första veckan. Detta ökas till två pumpningar en gång om dagen (1 x 10 mg) under den andra veckan och till tre pumpningar (1 x 15 mg) en gång om dagen under den tredje veckan. Från och med den fjärde veckan är den rekommenderade dosen fyra pumpningar en gång om dagligen (1 x 20 mg).

## Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion

Om du har nedsatt njurfunktion bestämmer din läkare en dos som passar ditt tillstånd. I detta fall bör din läkare undersöka din njurfunktion med vissa bestämda mellanrum.

## Administration

Axura ska tas peroralt en gång om dagen. För att du ska ha nytta av din medicin måste du ta den regelbundet varje dag vid samma tid på dagen. Lösningen ska tas med lite vatten. Lösningen kan tas med eller utan föda. För närmare instruktioner om förberedande och hantering av produkten, se i slutet av denna bipacksedel.

## Behandlingstid

Fortsätt att ta Axura så länge du har nytta av det. Din läkare bör regelbundet bedöma din behandling.

## Om du har tagit för stor mängd av Axura

- I allmänhet bör det inte skada dig om du tar för mycket Axura. Du kan få ökade symtom som beskrivs i avsnitt 4. "Eventuella biverkningar".
- Om du tar en stor överdos Axura ska du kontakta din läkare eller kontakta medicinsk rådgivning, eftersom du kan behöva vård.

## Om du har glömt att ta Axura

- Om du upptäcker att du har glömt att ta din dos Axura ska du vänta och ta din nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

I allmänhet är de observerade biverkningarna lindriga till måttliga.

*Vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 100):*

- huvudvärk, sömnhet, förstoppning, förhöjda leverfunktionstester, yrsel, balanssjukdomar andnöd, högt blodtryck och läkemedelsöverkänslighet.

*Mindre vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 1 000):*

- trötthet, svampinfektioner, förvirring, hallucinationer, kräkningar, gångrubbning, hjärtsvikt och blodpropp i vener.

*Mycket sällsynta (drabbar färre än 1 användare av 10 000):*

- kramper.

*Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data):*

- bukspottskörtelinflammation, leverinflammation (hepatit) och psykotiska reaktioner.

Alzheimers sjukdom har förknippats med depression, självmordstankar och suicid. Dessa händelser har rapporterats hos patienter som behandlats med Axura.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Axura ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskans etikett efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Innehållet i öppnad flaska ska användas inom 3 månader.

Flaskan tillsammans med den monterade pumpen får endast förvaras och transporteras i upprätt läge.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är memantinhydroklorid.

Varje aktivering av pumpen (en pumpning) ger 0,5 ml lösning innehållande 5 mg memantinhydroklorid, vilket motsvarar 4,16 mg memantin.

Övriga innehållsämnen är kaliumsorbitat, sorbitol (E420) och renat vatten.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Axura oral lösning är en klar, färglös till lätt gulaktig lösning.

Axura oral lösning finns som flaskor på 50 ml, 100 ml eller multipelförpackning på 500ml (10 x 50 ml).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

### **Tillverkare**

Merz Pharma GmbH + Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **Belgique/België/Belgien**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Lietuva**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +370 52 711710

### **България**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503 – 0

### **Luxembourg/Luxemburg**

Hanff s.à r.l. et cie, s.e.c.s.  
Tél: +352 45 07 07-1

### **Česká republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Magyarország**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

### **Danmark**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503 – 0

### **Malta**

Clinipharm Co. Ltd  
Tel: +356 21 43 74 15

### **Deutschland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

### **Nederland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Eesti**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +372 6 460980

### **Norge**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503 – 0

### **Ελλάδα**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503 - 0

### **Österreich**

Merz Pharma Austria GmbH  
Tel: +43 1 869 16 04-0

### **España**

Merz Pharma España S.L.  
Tel: +34 91 657 47 84

### **Polska**

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA  
Tel: +48 22 634 02 22

### **France**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél: +49 (0)69 1503 – 0

### **Portugal**

Merz Pharma España S.L.  
Tel: +34 91 657 47 84

**Hrvatska**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Ireland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Ísland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Sími.: +49 (0)69 1503 – 0

**Italia**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Κύπρος**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Latvija**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +371 67 103203

**România**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503 – 0

**Slovenija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Slovenská republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Suomi/Finland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Sverige**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**United Kingdom**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

**Instruktioner för korrekt användning av pumpen**

Lösningen ska inte hällas eller pumpas direkt in i munnen från flaskan eller pumpen. Mät upp dosen i en sked eller i ett glas vatten, med hjälp av pumpen.

Ta av flaskans skruvlock:

Locket måste vridas moturs, skruvas ur fullständigt och tas bort (fig. 1).

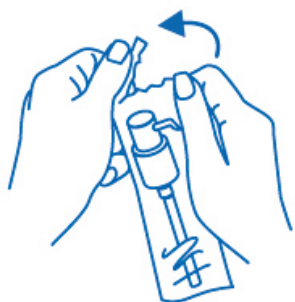
1.



Montering av doseringspumpen på flaskan:

Ta ut doseringspumpen ur plastpåsen (fig. 2) och placera den på toppen av flaskan. För försiktigt ned plaströret i flaskan. Håll doseringspumpen i flaskhalsen och skruva medurs till dess att den sitter ordentligt fast (fig. 3). Doseringspumpen skruvas endast på en gång vid behandlingsstart och ska aldrig skruvas ur.

2.



3.



Hur doseringspumpen fungerar:

Doseringspumpens övre del har två lägen och är enkel att vrida:

- moturs för att låsa upp och
- medurs för att låsa.

Doseringspumpens övre del ska inte tryckas ned när den är i låst läge. Lösningen ska endast doseras i öppet läge. För att låsa upp, vrid pumphuvudet i pilens riktning till dess att den inte kan vridas längre (ungefär en åttondels vridning, fig. 4). Doseringssumpen är sedan färdig att användas.

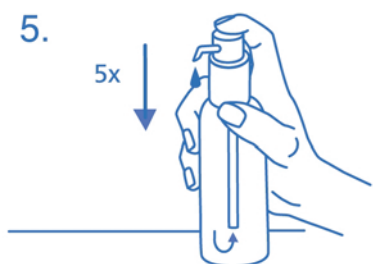
4.



Förberedande av doseringssumpen:

Vid det första användandet kommer doseringssumpen inte att dosera korrekt mängd oral lösning. Därför måste pumpen förberedas genom att fullständigt trycka ned doseringssumpens övre del fem gånger i följd (fig. 5).

5.



Den lösning som här doseras kasseras. Nästa gång doseringssumpens övre del trycks ned fullständigt (motsvarande en pumpning) kommer den att dosera korrekt dos (fig. 6).



6.



Korrekt användande av doseringspumpen:

Placera flaskan på en plan, horisontell yta, till exempel en bordsskiva, och använd endast i stående läge. Håll ett glas med lite vatten eller en sked under munstycket. Tryck ned doseringspumpens övre del kraftigt, men lugnt och stadigt - inte för långsamt (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



Doseringspumpens övre del kan sedan släppas och är klar för nästa pumpning.

Doseringspumpen får endast användas med Axura-lösningen i tillhörande flaska, inte tillsammans med andra substanser eller behållare. Om pumpen inte fungerar ordentligt, kontakta din läkare eller apotekspersonal. Lås doseringspumpen efter användning av Axura.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

Axura 5 mg filmdragerade tabletter  
Axura 10 mg filmdragerade tabletter  
Axura 15 mg filmdragerade tabletter  
Axura 20 mg filmdragerade tabletter  
Memantinhydroklorid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Axura är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Axura
3. Hur du tar Axura
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Axura ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Axura är och vad det används för**

*Hur Axura verkar*

Axura innehåller den aktiva substansen memantinhydroklorid.

Axura hör till en läkemedelsgrupp känd som anti-demensläkemedel. Minnesförlust vid Alzheimers sjukdom beror på en störning av meddelandesignaler i hjärnan. Hjärnan innehåller så kallade NMDA-receptorer (N-metyl-D-aspartat) som har att göra med överföringen av nervsignaler som är viktiga för inlärning och minnet. Axura hör till en läkemedelsgrupp som kallas NMDA-receptorantagonister. Axura verkar på dessa NMDA-receptorer genom att förbättra överföringen av nervsignaler och minnet.

*Vad Axura används för*

Axura används för behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Axura**

**Använd inte Axura**

- om du är allergisk (överkänslig) mot memantinhydroklorid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Axura

- om du tidigare har haft epileptiska anfall.
- om du nyligen har haft en myokardinfarkt (hjärtattack) eller om du lider av obehandlad hjärtsvikt eller av okontrollerad hypertoni (högt blodtryck)

I dessa situationer ska behandlingen övervakas noga och den kliniska nyttan med Axura ska regelbundet bedömas av din läkare.

Om du lider av nedsatt njurfunktion (njurproblem) ska din läkare noga övervaka din njurfunktion och om nödvändigt anpassa memantindoserna därefter.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller amantadin (för behandling av Parkinsons sjukdom), ketamin (en substans som i allmänhet används som bedövningsmedel), dextrometorfan (används i allmänhet för att behandla hosta) och andra NMDA-antagonister bör undvikas.

Axura rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Axura**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller tänkas ta andra läkemedel.

Axura kan särskilt påverka effekterna av följande läkemedel och dessa doser kan behöva ändras av din läkare:

amantadin, ketamin, dextrometorfan

dantrolen, baklofen

cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin

hydroklorotiazid (eller någon kombination med hydroklorotiazid)

antikolinergika (ämnen som allmänt används för att behandla rörelserubbningar eller kramper i tarmarna)

antiepileptika (ämnen som används för att förhindra och lindra krampanfall)

barbiturater (ämnen som allmänt används för insomning)

dopaminerga agonister (ämnen såsom L-dopa, bromokriptin)

neuroleptika (ämnen som används vid behandling av psykiska sjukdomar)

orala antikoagulantia

Om du läggs in på sjukhus ska du tala om för din läkare att du tar Axura.

### **Axura med mat och dryck**

Du ska tala om för din läkare om du nyligen har ändrat eller avser att ändra din kost på ett betydande sätt (t.ex. från vanlig kost till enbart vegetarisk kost) eller om du lider av tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA, ett överskott på syrabildande ämnen i blodet till följd av njurfunktionsstörning (nedsatt njurfunktion)) eller allvarliga urinvägsinfektioner (blåskatarr), eftersom din läkare då kan behöva justera dosen på din medicin.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

*Graviditet:* Användning av memantin hos gravida kvinnor rekommenderas inte.

*Amning:* Kvinnor som tar Axura ska inte amma.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Din läkare kommer att tala om för dig om din sjukdom tillåter att du kör fordon och använder maskiner på ett säkert sätt. Axura kan dessutom ändra din reaktionsförmåga, vilket gör det olämpligt att köra fordon eller använda maskiner.

## **3. Hur du tar Axura**

Axura förpackningen för inledande av behandling ska endast användas i början av behandlingen med Axura.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

## Dosering

Den rekommenderade behandlingsdosen på 20 mg per day uppnås genom att gradvis höja Axuradosen under de 3 första behandlingsveckorna. Behandlingsschemat anges också på förpackningen för inledande av behandling. Ta en tablett en gång dagligen.

Vecka 1 (dag 1-7):

Ta en 5 mg tablett en gång om dagen (vit till benvit, avlång) under 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Ta en 10 mg tablett en gång om dagen (blekt gul till gul, oval) under 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Ta en 15 mg tablett en gång om dagen (grå-orange, avlång) under 7 dagar.

Vecka 4 (dag 22-28):

Ta en 20 mg tablett en gång per dag (grå-röd, avlång) under 7 dagar.

vecka 1	5 mg tablett
vecka 2	10 mg tablett
vecka 3	15 mg tablett
vecka 4 och därefter	20 mg tabletter en gång om dagen

## Underhållsdos

Den rekommenderade dygnsdosen är 20 mg en gång om dagen.

För att fortsätta behandlingen, rådgör med din läkare.

## Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion

Om du har nedsatt njurfunktion bestämmer din läkare en dos som passar ditt tillstånd. I detta fall bör din läkare undersöka din njurfunktion med vissa bestämda mellanrum.

## Administration

Axura ska tas peroralt en gång om dagen. För att du ska ha nytta av din medicin måste du ta den regelbundet varje dag vid samma tid på dagen. Tabletterna ska sväljas med lite vatten. Tabletterna kan tas med eller utan föda.

## Behandlingstid

Fortsätt att ta Axura så länge du har nytta av det. Din läkare bör regelbundet bedöma din behandling.

## Om du har tagit för stor mängd av Axura

- I allmänhet bör det inte skada dig om du tar för mycket Axura. Du kan få ökade symtom som beskrivs i avsnitt 4. "Eventuella biverkningar".
- Om du tar en stor överdos Axura ska du kontakta din läkare eller kontakta medicinsk rådgivning, eftersom du kan behöva vård.

## Om du har glömt att ta Axura

- Om du upptäcker att du har glömt att ta din dos Axura ska du vänta och ta din nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

I allmänhet är de observerade biverkningarna lindriga till måttliga.

*Vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 100):*

- Huvudvärk, sömnhet, förstoppning, förhöjda leverfunktionstester, yrsel, balanssjukdomar, andnöd, högt blodtryck och läkemedelsöverkänslighet

*Mindre vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 1 000):*

- Trötthet, svampinfektioner, förvirring, hallucinationer, kräkningar, gångrubbning, hjärtsvikt och blodpropp i vener

*Mycket sällsynta (drabbar färre än 1 användare av 10 000):*

- Kramper

*Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data):*

- Bukspottskörtelinflammation, leverinflammation (hepatit) och psykotiska reaktioner

Alzheimers sjukdom har förknippats med depression, självmordstankar och suicid. Dessa händelser har rapporterats hos patienter som behandlats med Axura.

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### 5. Hur Axura ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

#### 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

##### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är memantinhydroklorid. Varje filmdragerad tablett innehåller 5/10/15/20 mg memantinhydroklorid motsvarande 4,15/8,31/12,46/16,62 mg memantin.

Övriga innehållsämnen för Axura 5/10/15 och 20 mg filmdragerade tabletter är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, alla i tabletkärnan; och hypromellos, maktrogol 400, titandioxid (E 171) och för Axura 10 mg filmdragerade tabletter dessutom gul järnoxid (E172) och för Axura 15 mg och Axura 20 mg filmdragerade tabletter gul och röd järnoxid (E 172) alla i tabletdrageringen.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Axura 5 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, avlånga, präglade 5 på ena sidan och präglade MEM på den andra sidan.

Axura 10 mg filmdragerade tabletter är blekt gula till gula, ovala med brytskåra, märkta "1-0" på ena sidan och "M M" på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

Axura 15 mg filmdragerade tabletter är orangea till grå-orangea, avlånga, präglade 15 ena sidan och präglade MEM på den andra sidan.

Axura 20 mg filmdragerade tabletter är blekröda till grå-röda, avlånga, präglade 20 på ena sidan och präglade MEM på den andra sidan.

En förpackning för inledande av behandling innehåller 28 tabletter i 4 blister med 7 tabletter om Axura 5 mg, 7 tabletter om Axura 10 mg, 7 tabletter om Axura 15 mg och 7 tabletter om Axura 20 mg.

## Innehavare av godkännande för försäljning

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

## Tillverkare

Merz Pharma GmbH + Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:.

### **Belgique/België/Belgien**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Lietuva**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +370 52 711710

### **България**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503 – 0

### **Luxembourg/Luxemburg**

Hanff s.à r.l. et cie, s.e.c.s.  
Tél: +352 45 07 07-1

### **Česká republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Magyarország**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

### **Danmark**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503 – 0

### **Malta**

Clinipharm Co. Ltd  
Tel: +356 21 43 74 15

### **Deutschland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

### **Nederland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

### **Eesti**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +372 6 460980

### **Norge**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503 – 0

**Ελλάδα**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503 - 0

**España**

Merz Pharma España S.L.  
Tel: +34 91 657 47 84

**France**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél: +49 (0)69 1503 - 0

**Hrvatska**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Ireland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Ísland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Sími.: +49 (0)69 1503 - 0

**Italia**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Κύπρος**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Latvija**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +371 67 103203

**Österreich**

Merz Pharma Austria GmbH  
Tel: +43 1 869 16 04-0

**Polska**

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA  
Tel: +48 22 634 02 220

**Portugal**

Merz Pharma España S.L.  
Tel: +34 91 657 47 84

**România**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503 - 0

**Slovenija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Slovenská republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Suomi/Finland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Sverige**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**United Kingdom**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Axura 20 mg filmdragerade tabletter** Memantinhydroklorid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Axura är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Axura
3. Hur du tar Axura
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Axura ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Axura är och vad det används för**

##### *Hur Axura verkar*

Axura innehåller den aktiva substansen memantinhydroklorid.

Axura hör till en läkemedelsgrupp känd som anti-demensläkemedel. Minnesförlust vid Alzheimers sjukdom beror på en störning av meddelandesignaler i hjärnan. Hjärnan innehåller så kallade NMDA-receptorer (N-metyl-D-aspartat) som har att göra med överföringen av nervsignaler som är viktiga för inläring och minnet. Axura hör till en läkemedelsgrupp som kallas NMDA-receptorantagonister. Axura verkar på dessa NMDA-receptorer genom att förbättra överföringen av nervsignaler och minnet.

##### *Vad Axura används för*

Axura används för behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Axura**

##### **Använd inte Axura**

- om du är allergisk (överkänslig) mot memantinhydroklorid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Axura

- om du tidigare har haft epileptiska anfall
- om du nyligen har haft en myokardinfarkt (hjärtattack) eller om du lider av obehandlad hjärtsvikt eller av okontrollerad hypertoni (høgt blodtryck).

I dessa situationer ska behandlingen övervakas noga och den kliniska nyttan med Axura ska regelbundet bedömas av din läkare.

Om du lider av nedsatt njurfunktion (njurproblem) ska din läkare noga övervaka din njurfunktion och om nödvändigt anpassa memantindoserna därefter.



Samtidig användning av läkemedel som innehåller amantadin (för behandling av Parkinsons sjukdom), ketamin (en substans som i allmänhet används som bedövningsmedel), dextrometorfan (används i allmänhet för att behandla hosta) och andra NMDA-antagonister bör undvikas.

Axura rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Axura**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller tänkas ta andra läkemedel.

Axura kan särskilt påverka effekterna av följande läkemedel och dessa doser kan behöva ändras av din läkare:

amantadin, ketamin, dextrometorfan

dantrolen, baklofen

cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin

hydroklorotiazid (eller någon kombination med hydroklorotiazid)

antikolinergika (ämnen som allmänt används för att behandla rörelserubbningar eller kramper i tarmarna)

antiepileptika (ämnen som används för att förhindra och lindra krampanfall)

barbiturater (ämnen som allmänt används för insomning)

dopaminerga agonister (ämnen såsom L-dopa, bromokriptin)

neuroleptika (ämnen som används vid behandling av psykiska sjukdomar)

orala antikoagulantia

Om du läggs in på sjukhus ska du tala om för din läkare att du tar Axura.

### **Axura med mat och dryck**

Du ska tala om för din läkare om du nyligen har ändrat eller avser att ändra din kost på ett betydande sätt (t.ex. från vanlig kost till enbart vegetarisk kost) eller om du lider av tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA, ett överskott på syrabildande ämnen i blodet till följd av njurfunktionsstörning (nedsatt njurfunktion)) eller allvarlig urinvägsinfektion (blåskatarr), eftersom din läkare då kan behöva justera dosen på din medicin.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

*Graviditet:* Användning av memantin hos gravida kvinnor rekommenderas inte.

*Amning:* Kvinnor som tar Axura ska inte amma.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Din läkare kommer att tala om för dig om din sjukdom tillåter att du kör fordon och använder maskiner på ett säkert sätt. Axura kan dessutom ändra din reaktionsförmåga, vilket gör det olämpligt att köra fordon eller använda maskiner.

## **3. Hur du tar Axura**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Dosering**

Den rekommenderade dosen Axura för vuxna och äldre patienter är 20 mg en gång om dagen.

För att minska risken för biverkningar uppnås den här dosen gradvis genom följande dagliga behandlingsschema. Andra tablettstyrkor finns tillgängliga för denna gradvisa höjning av dosen.

Vid behandlingens inledande börjar du med att använda Axura 5 mg filmdragerade tabletter en gång om dagen. Denna dos ökas veckovis med 5 mg tills den rekommenderade (underhålls-) dosen har uppnåtts. Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg en gång om dagen, vilken uppnås i början av den fjärde veckan.

### **Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion**

Om du har nedsatt njurfunktion bestämmer din läkare en dos som passar ditt tillstånd. I detta fall bör din läkare undersöka din njurfunktion med vissa bestämda mellanrum.

### **Administration**

Axura ska tas peroralt en gång om dagen. För att du ska ha nytta av din medicin måste du ta den regelbundet varje dag vid samma tid på dagen. Tabletterna ska sväljas med lite vatten. Tabletterna kan tas med eller utan föda.

### **Behandlingstid**

Fortsätt att ta Axura så länge du har nytta av det. Din läkare bör regelbundet bedöma din behandling.

### **Om du har tagit för stor mängd av Axura**

- I allmänhet bör det inte skada dig om du tar för mycket Axura. Du kan få ökade symtom som beskrivs i avsnitt 4. "Eventuella biverkningar".
- Om du tar en stor överdos Axura ska du kontakta din läkare eller kontakta medicinsk rådgivning, eftersom du kan behöva vård.

### **Om du har glömt att ta Axura**

- Om du upptäcker att du har glömt att ta din dos Axura ska du vänta och ta din nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

I allmänhet är de observerade biverkningarna lindriga till måttliga.

*Vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 100):*

- Huvudvärk, sömnhet, förstoppning, förhöjda leverfunktionstester, yrsel, balanssjukdomar, andnöd, högt blodtryck och läkemedelsöverkänslighet

*Mindre vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 1 000):*

- Trötthet, svampinfektioner, förvirring, hallucinationer, kräkningar, gångrubbning, hjärtsvikt och blodpropp i vener

*Mycket sällsynta (drabbar färre än 1 användare av 10 000):*

- Kramper

*Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data):*

- Bukspottskörtelinflammation, leverinflammation (hepatit) och psykotiska reaktioner

Alzheimers sjukdom har förknippats med depression, självmordstankar och suicid. Dessa händelser har rapporterats hos patienter som behandlats med Axura.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Axura ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är memantinhydroklorid. Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, alla i tablettkärnan; och hypromellos, makrgol 400 titandioxid (E 171), gul och röd järnoxid (E 172), alla i tablettdrageringen.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Axura filmdragerade tabletter är blekröda till grå-röda, avlånga filmdragerade filmdragerade tabletter präglade 20 på ena sidan och MEM på den andra sidan.

Axura filmdragerade tabletter finns som blisterförpackningar om 14 tabletter, 28 tabletter, 42 tabletter, 56 tabletter, 98 tabletter.

Flerpack som innehåller 840 (20 x 42) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

### **Tillverkare**

Merz Pharma GmbH + Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**Belgique/België/Belgien**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**България**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503 – 0

**Česká republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Danmark**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503 – 0

**Deutschland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Eesti**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +372 6 460980

**Ελλάδα**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503 - 0

**España**

Merz Pharma España S.L.  
Tel: +34 91 657 47 84

**France**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél: +49 (0)69 1503 – 0

**Hrvatska**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Ireland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Ísland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Sími.: +49 (0)69 1503 – 0

**Italia**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Lietuva**

H. Abbe Pharma GmbH  
Tel.: +370 52 711710

**Luxembourg/Luxemburg**

Hanff s.à r.l. et cie, s.e.c.s.  
Tél: +352 45 07 07-1

**Magyarország**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Malta**

Clinipharm Co. Ltd  
Tel: +356 21 43 74 15

**Nederland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Norge**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503 – 0

**Österreich**

Merz Pharma Austria GmbH  
Tel: +43 1 869 16 04-0

**Polska**

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA  
Tel: +48 22 634 02 22

**Portugal**

Merz Pharma España S.L.  
Tel: +34 91 657 47 84

**România**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503 – 0

**Slovenija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Slovenská republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Suomi/Finland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Κύπρος**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Sverige**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Latvija**

H. Abbe Pharma GmbH

Tel.: +371 67 103203

**United Kingdom**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503 – 0

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu/>.