

BILAG 1
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid (svarende til 8,31 mg memantin).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Bleggul til gul, oval, filmovertrukket tablet med delekærv og præget "1-0" på den ene side og "M M" på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers demens.

Dosering

Behandlingen bør kun påbegyndes, hvis patienten har en omsorgsperson til rådighed, som er villig til regelmæssigt at overvåge patientens lægemiddelindtagelse. Diagnosen skal stilles i henhold til gældende retningslinjer. Tolerance og dosering af memantin bør regelmæssigt vurderes, helst senest tre måneder efter behandlingsstart. Herefter bør den behandlingsmæssige fordel af memantin og patientens tolerabilitet regelmæssigt vurderes i henhold til gældende kliniske retningslinjer. Vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte, så længe der er terapeutiske fordele, og patienten kan tåle memantinbehandlingen. Seponering bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt, eller hvis patienten ikke kan tåle behandlingen.

Voksne

Dosistilpasning

Den maksimale daglige dosis er 20 mg pr. dag. For at reducere risikoen for bivirkninger opnås vedligeholdelsesdosis ved en gradvis dosisøgning på 5 mg om ugen i de første 3 uger som følger:

1. uge (dag 1-7):

Patienten bør indtage en halv filmovertrukken 10 mg-tablet (5 mg) dagligt i 7 dage.

2. uge (dag 8-14):

Patienten bør indtage én filmovertrukken 10 mg-tablet (10 mg) dagligt i 7 dage.

3. uge (dag 15-21):

Patienten bør indtage halvanden filmovertrukne 10 mg-tabletter (15 mg) dagligt i 7 dage.

Fra 4. uge:

Patienten bør indtage to filmovertrukne 10 mg-tabletter (20 mg) dagligt i 7 dage.

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg dagligt.

Ældre mennesker

På baggrund af de kliniske studier er den anbefalede dosis til patienter over 65 år 20 mg dagligt (to 10 mg-tabletter én gang dagligt), som beskrevet ovenfor.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min) er dosisjustering ikke påkrævet. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-49 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag. Hvis 10 mg pr. dag er veltolereret efter mindst 7 dages behandling, kan dosis øges op til 20 mg pr. dag efter det almindelige dosistitreringsskema. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 5-29 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Klasse A og Child-Pugh Klasse B) er dosisjustering ikke nødvendig. Der foreligger ikke tilgængelige data om brug af memantin hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Administration af Memantine Merz til patienter med svært nedsat leverfunktion kan ikke anbefales.

Pædiatrisk population

Memantine Merz bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Memantine Merz skal tages én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forsigtighed anbefales hos patienter, som lider af epilepsi, som tidligere har haft kramper, eller som er disponeret for epilepsi.

Samtidig brug af N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextromethorfan bør undgås. Disse forbindelser påvirker det samme receptorsystem som memantin, og derfor kan bivirkninger (hovedsageligt relaterede til centralnervesystemet (CNS)) indtræffe hyppigere og være mere udtalte (se også under pkt. 4.5).

Visse faktorer, der kan forhøje urin-pH (se under pkt. 5.2), kan nødvendiggøre omhyggelig monitorering af patienten. Disse faktorer omfatter drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost, eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere. Urin-pH kan også forhøjes ved tilstande med renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinvejsinfektioner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske forsøg blev patienter med nyligt myokardieinfarkt, ubehandlet hjerteinsufficiens (NYHA klasse III-IV) eller ukontrolleret hypertension ekskluderet. Som et resultat heraf er der kun en begrænset mængde data til rådighed, og patienter med disse tilstande skal overvåges nøje.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den farmakologiske effekt af og virkningsmekanismen for memantin kan følgende interaktioner forekomme:

- Virkemåden antyder, at effekten af L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forstærkes ved samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten af barbiturater og neuroleptika kan blive reduceret. Samtidig administration af memantin og antispasmodika, dantrolen eller baclofen, kan modificere disses virkninger, og dosisjustering kan være nødvendig.
- Samtidig brug af memantin og amantadin skal undgås på grund af risikoen for farmakotoksisk psykose. Begge forbindelser er kemisk beslægtede NMDA-antagonister. Det samme kan gøre sig gældende for ketamin og dextromethorphan (se også under pkt 4.4). Der er publiceret en kasuistik, der også viser en mulig risiko ved kombination af memantin og phenytoin.
- Andre aktive stoffer såsom cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinin og nicotin, der bruger samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan muligvis også have interaktion med memantin, hvilket kan medføre en risiko for forhøjede plasmaniveauer.
- Der er mulighed for en reduktion i serumkoncentrationen af hydrochlorothiazid (HCT), når memantin administreres sammen med HCT eller sammen med kombinationspræparater med HCT.
- Efter markedsføringen er der rapporteret enkeltstående tilfælde af stigning i international normalized ratio (INR) hos patienter i samtidig behandling med warfarin. Selvom der ikke er påvist nogen årsagssammenhæng, tilrådes nøje overvågning af protrombintid eller INR hos patienter i samtidig behandling med orale antikoagulantia.

Der sås ingen relevante interaktioner mellem de aktive stoffer i memantin og glyburid/metformin henholdsvis donepezil i farmakokinetiske enkelt dosis-studier hos yngre, raske forsøgspersoner.

Der sås ingen relevant virkning af memantin på galantamins farmakokinetik i en klinisk undersøgelse med yngre, raske frivillige forsøgspersoner.

Memantin hæmmede ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin indeholdende monooxygenase, epoxid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

For memantin foreligger der ingen kliniske data om anvendelse under graviditet. Dyrestudier antyder en potentiel mulighed for intrauterin væksthæmning ved eksponeringsniveauer, der er identiske med eller lidt højere end human eksponering (se under punkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Memantin må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om memantin udskilles i human modermælk, men i betragtning af stoffets lipofilitet forventes dette at være tilfældet. Kvinder, der tager memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Der er ikke registreret uønskede virkninger af memantin i forbindelse med ikke-kliniske fertilitetsstudier hos hanner og hunner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Moderat til svær Alzheimers sygdom nedsætter normalt evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derudover har Memantine Merz mindre til moderat indflydelse på evnen til at føre

motorkøretøj og betjene maskiner, hvorfor ambulante patienter skal informeres om at være særligt forsigtige.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

I kliniske forsøg med 1.784 patienter i behandling med Memantine Merz for mild til svær demens og med 1.595 patienter i placebobehandling adskilte den generelle incidensrate for bivirkninger med Memantine Merz sig ikke fra placebobehandlingen, og bivirkningerne var som regel milde til moderate. De bivirkninger, der forekom oftest og med en højere incidens i Memantine Merz-gruppen end i placebogruppen, var svimmelhed (hhv. 6,3% vs. 5,6%), hovedpine (5,2% vs. 3,9%), forstoppelse (4,6% vs. 2,6%), sløvhed (søvntrang) (3,4% vs. 2,2%) og hypertension (4,1% vs. 2,8%).

Følgende bivirkninger i nedenstående tabel er indrapporteret i forbindelse med kliniske forsøg med Memantine Merz og efter markedsføring. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter organklassesystem med følgende betegnelser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

SYSTEMORGANKLASSE	HYPPIGHED	BIVIRKNING
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Svampeinfektioner
Immunsystemet	Almindelig	Lægemiddelhypersensitivitet
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Sløvhed (søvntrang)
	Ikke almindelig	Forvirring
	Ikke almindelig	Hallucinationer ¹
	Ikke kendt	Psykotiske reaktioner ²
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
	Almindelig	Balanceforstyrrelser
	Ikke almindelig	Unormal gang
	Meget sjælden	Krampeanfald
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Venetrombose/ tromboembolisme (blodpropper)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Forstoppelse
	Ikke almindelig	Opkastning
	Ikke kendt	Betændelse i bugspytkirtlen ²
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet leverfunktionstest
	Ikke kendt	Hepatitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Træthed

¹ Hallucinationer er hovedsageligt observeret hos patienter med svær Alzheimers sygdom.

² Enkeltstående tilfælde rapporteret efter markedsføringen.

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Efter markedsføringen er disse hændelser rapporteret hos patienter i behandling med Memantine Merz.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med overdosering fra kliniske studier og efter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoseringer (hhv. 200 mg og 105 mg/dag i 3 dage) har været forbundet med symptomer på enten træthed, svaghed og/eller diarré eller ingen symptomer. I tilfælde af overdosering med doser under 140 mg eller ukendt dosis har patienterne haft symptomer fra centralnervesystemet (forvirring, døsigthed, sløvhed (søvntrang), svimmelhed, agitation, aggression, hallucinationer og gangforstyrrelser) og/eller fra mave-tarmkanalen (opkastning og diarré).

I det alvorligste tilfælde af overdosering overlevede patienten en oral indtagelse af i alt 2.000 mg memantin med virkninger på centralnervesystemet (koma i 10 dage og senere diplopi og agitation). Patienten fik symptomatisk behandling og plasmaferese. Patienten kom sig uden varige følgetilstande.

I et andet tilfælde med stor overdosis overlevede patienten også og kom sig. Patienten havde fået 400 mg memantin peroralt. Patienten havde symptomer fra centralnervesystemet såsom rastløshed, psykose, visuelle hallucinationer, pro-convulsiv aktivitet, søvntrang, sløvhed og bevidstløshed.

Behandling

I tilfælde af overdosering bør der anvendes symptomatisk behandling. Der findes ingen specifik modgift mod forgiftning eller overdosering. Der bør anvendes passende standardprocedurer for at fjerne det aktive stof, f.eks. ventrikeltømmning, medicinsk kul (afbrydelse af potentiel enterohepatisk recirkulation), surgøring af urinen og forceret diurese.

Hvis der er tegn og symptomer på generel overstimulering af centralnervesystemet (CNS), skal det overvejes at give omhyggelig symptomatisk, klinisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andet antidemenspræparat, ATC-kode: N06DX01.

Ved neurodegenerativ demens er der meget der tyder på, at malfunktion af den glutamaterge neurotransmission, i særdeleshed ved NMDA-receptorer, både medvirker til, at symptomerne kommer til udtryk, og at sygdommen forværres.

Memantin er en ikke-kompetitiv, spændingsafhængig NMDA-receptorantagonist med moderat affinitet. Det modulerer virkningen af patologisk forhøjede toniske niveauer af glutamat, der kan medføre neuronal dysfunktion.

Kliniske studier

I en pivotal monoterapiundersøgelse med en patientpopulation, der led af moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet Mini mental state examination (MMSE)-score ved baseline på 3–14), indgik i alt 252 ambulante patienter. Undersøgelsen viste gavnlig effekt af memantinbehandlingen sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 6 måneder ("observed cases analysis" for Clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

I en pivotal monoterapiundersøgelse med memantin til behandling af mild til moderat Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score ved baseline på 10–22) indgik 403 patienter. Hos patienterne behandlet med memantin sås en statistisk signifikant bedre effekt end hos patienterne behandlet med placebo på de primære effektmål: *Alzheimer's disease assessment scale* (ADAS-cog) ($p=0,003$) og CIBIC-plus ($p=0,004$) i uge 24 (*Last observation carried forward* (LOCF)). I en anden monoterapiundersøgelse med mild til moderat Alzheimers sygdom blev i alt 470 patienter randomiseret (samlet MMSE-score ved baseline 11–23). I den prospektivt definerede primære analyse opnåedes der ikke statistisk signifikans på det primære effektmål i uge 24.

En metaanalyse af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score < 20) fra de seks fase III, placebokontrollerede undersøgelser af 6 måneders varighed (inkl. monoterapiundersøgelser og undersøgelser med patienter behandlet med fastdosis acetylkolinesterasehæmmere) viste, at memantin havde en statistisk signifikant effekt på de kognitive, globale og funktionelle domæner. Når patienterne havde fået konstateret en samtidig forværring i alle tre domæner, viste resultaterne en statistisk signifikant effekt af memantin hvad angår forebyggelse af forværring, eftersom dobbelt så mange placebobehandlede patienter som memantinbehandlede patienter frembød forværring i alle tre domæner (21% vs. 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Memantin har en absolut biotilgængelighed på ca. 100%. t_{max} er mellem 3 og 8 timer. Der er ikke noget der tyder på, at føde påvirker absorptionen af memantin.

Fordeling

Daglige doser på 20 mg giver steady-state-plasmakoncentrationer for memantin på mellem 70 og 150 ng/ml (0,5–1 μmol) med store interindividuelle variationer. Ved indgivelse af daglige doser på 5 til 30 mg udregnedes en gennemsnitlig (cerebrospinalvæske) CSF/serumværdi på 0,52. Distributionsvolumen er ca. 10 l/kg. Omkring 45% af memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hos mennesket er ca. 80% af det cirkulerende memantin-relaterede materiale til stede som modersubstans. Humane hovedmetabolitter er N-3,5-dimethyl-gludantan, den isomeriske blanding af 4- og 6-hydroxy-memantin og 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen af disse metabolitter udviser NMDA-antagonistisk aktivitet. *In vitro* er der ikke fundet nogen cytokrom P450-metabolisme.

I et studie med peroral indgivelse af ^{14}C -memantin blev gennemsnitligt 84% af dosis udskilt inden for 20 dage, mere end 99% blev udskilt via nyrerne.

Elimination

Memantin har en monoeksponentiel elimination med en terminal $t_{1/2}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion er den totale clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m^2 , og en del af den totale renale clearance opnås ved tubulær sekretion.

Omsætningen i nyrerne involverer også tubulær reabsorption, der sandsynligvis medieres af katione transportproteiner. Den renale eliminationsrate for memantin kan, under alkaliske urinforhold, reduceres med en faktor på 7 til 9 (se under punkt 4.4). Alkalisering af urin kan skyldes drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere.

Dosislinearitet

Studier hos frivillige forsøgspersoner har vist en lineær farmakokinetik i doser mellem 10 og 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en dosis af memantin på 20 mg pr. dag svarer CSF-niveauerne til k_i -værdien (k_i = hæmningsfaktor) for memantin, som er 0,5 μmol i den humane frontale cortex.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I kortidsstudier på rotter har memantin ligesom andre NMDA-antagonister kun induceret neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-læsioner) efter doser, der medfører meget høje maksimale serumkoncentrationer. Ataksi og andre prækliniske tegn er indtruffet før vakuolisering og nekrose. Da virkningerne hverken er blevet observeret i langtidsstudier hos gnavere eller hos ikke-gnavere, er den kliniske relevans af disse observationer ukendt.

I toksicitetsstudier med gentagen dosis var der modstridende observationer af okulære forandringer hos gnavere og hunde, men ikke hos aber. Specifikke oftalmoskopiske undersøgelser i kliniske studier med memantin afslørede ingen okulære forandringer.

Fosfolipidose i pulmonale makrofager på grund af akkumulation af memantin i lysosomer blev observeret hos gnavere. Denne virkning kendes fra andre aktive stoffer med kationiske amfifile egenskaber. Der er en mulig sammenhæng mellem denne akkumulation og den vakuolisering, der observeredes i lunger. Denne virkning blev kun observeret ved høje doser hos gnavere. Den kliniske relevans af disse observationer er ukendt.

Der er ikke observeret nogen genotoksicitet efter afprøvning af memantin ved standardundersøgelser. Der var ingen tegn på karcinogenicitet i livstidsstudier på rotter og mus. Memantin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, selv ved maternale toksiske doser, og der blev ikke noteret nogen bivirkninger af memantin i forbindelse med fertilitet. Hos rotter noteredes en føtal vækstreduktion ved eksponeringsniveauer, der var identiske med eller lidt højere end ved human eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosematrik
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger med enten 7, 10, 14 eller 20 tabletter pr. blisterstrip (Alu/PP). Fås i pakningsstørrelser på 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100, 112 og multipakninger med 840 (20 x 42), 980 (10 x 98) eller 1.000 (20 x 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 november 2012

Dato for seneste genregistrering: 13 juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninge om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 5 mg/pumpetryk, oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g opløsning indeholder 10 mg memantinhydrochlorid (svarende til 8,31 mg memantin).

Ét tryk på pumpen (ét tryk nedad) giver 0,5 ml opløsning, der indeholder 5 mg memantinhydrochlorid svarende til 4,16 mg memantin.

Hjælpestoffer: Hver milliliter opløsning indeholder 100 mg sorbitol (E 420), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Opløsningen er klar og farveløs til let gullig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers demens.

Dosering

Behandlingen bør kun påbegyndes, hvis patienten har en omsorgsperson til rådighed, som er villig til regelmæssigt at overvåge patientens lægemiddelindtagelse. Diagnosen skal stilles i henhold til gældende retningslinjer. Tolerance og dosering af memantin bør regelmæssigt vurderes, helst senest tre måneder efter behandlingsstart. Herefter bør den behandlingsmæssige fordel af memantin og patientens tolerabilitet regelmæssigt vurderes i henhold til gældende kliniske retningslinjer.

Vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte, så længe der er terapeutiske fordele, og patienten kan tåle memantinbehandlingen. Seponering bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt, eller hvis patienten ikke kan tåle behandlingen.

Voksne

Dosistilpasning

Den maksimale daglige dosis er 20 mg en gang dagligt. For at reducere risikoen for bivirkninger opnås vedligeholdelsesdosis ved en gradvis dosisøgning på 5 mg om ugen i de første 3 uger som følger:

1. uge (dag 1-7):

Patienten bør indtage 0,5 ml opløsning (5 mg) (svarende til ét tryk på pumpen) dagligt i 7 dage.

2. uge (dag 8-14):

Patienten bør indtage 1 ml opløsning (10 mg) (svarende til to tryk på pumpen) dagligt i 7 dage.

3. uge (dag 15-21):

Patienten bør indtage 1,5 ml opløsning (15 mg) (svarende til tre tryk på pumpen) dagligt i 7 dage.

Fra 4. uge:

Patienten bør indtage 2 ml opløsning (20 mg) (svarende til fire tryk på pumpen) én gang dagligt i 7 dage.

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg (2 ml opløsning, hvilket svarer til fire tryk på pumpen) dagligt.

Ældre mennesker

På baggrund af de kliniske studier er den anbefalede dosis til patienter over 65 år 20 mg pr. dag (2 ml opløsning, hvilket svarer til fire tryk på pumpen), som beskrevet ovenfor.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min) er dosisjustering ikke påkrævet. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-49 ml/min) er daglig dosis 10 mg (1 ml opløsning, hvilket svarer til to tryk på pumpen). Hvis 10 mg pr. dag er veltolereret efter mindst 7 dages behandling, kan dosis øges op til 20 mg pr. dag efter det almindelige dosistitreringsskema. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 5-29 ml/min) er daglig dosis 10 mg (1 ml opløsning, hvilket svarer til to tryk på pumpen).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Klasse A og Child-Pugh Klasse B) er dosisjustering ikke nødvendig. Der foreligger ikke tilgængelige data om brug af memantin hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Administration af Memantine Merz til patienter med svært nedsat leverfunktion kan ikke anbefales.

Pædiatrisk population

Memantine Merz bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Memantine Merz skal tages én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag. Opløsningen kan indtages uafhængigt af måltider. Opløsningen må ikke hældes eller pumpes ind i munden direkte fra flasken eller pumpen, men skal doseres på en ske eller i et glas vand vha. pumpen. Detaljerede instruktioner i tilberedning og håndtering af præparatet findes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forsigtighed anbefales hos patienter, som lider af epilepsi, som tidligere har haft kramper, eller som er disponeret for epilepsi.

Samtidig brug af andre N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextromethorfan bør undgås. Disse forbindelser påvirker det samme receptorsystem som memantin, og derfor kan bivirkninger (hovedsageligt relaterede til centralnervesystemet (CNS)) indtræffe hyppigere og være mere udtalte (se også under punkt 4.5).

Visse faktorer, der kan forhøje urin-pH (se under punkt 5.2), kan nødvendiggøre omhyggelig monitorering af patienten. Disse faktorer omfatter drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost, eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere. Urin-pH kan også forhøjes

ved tilstande med renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinvejsinfektioner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske forsøg blev patienter med nyligt myokardieinfarkt, ubehandlet hjerteinsufficiens (NYHA klasse III-IV) eller ukontrolleret hypertension ekskluderet. Som et resultat heraf er der kun en begrænset mængde data til rådighed, og patienter med disse tilstande skal overvåges nøje.

Hjælpestoffer: Den orale opløsning indeholder sorbitol. Patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage lægemiddel.

Denne medicin indeholder også kalium, mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den farmakologiske effekt af og virkningsmekanismen for memantin kan følgende interaktioner forekomme:

- Virkemåden antyder, at effekten af L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forstærkes ved samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten af barbiturater og neuroleptika kan blive reduceret. Samtidig administration af memantin og antispasmodika, dantrolen eller baclofen, kan modificere disses virkninger, og dosisjustering kan være nødvendig.
- Samtidig brug af memantin og amantadin skal undgås på grund af risikoen for farmakotoksisk psykose. Begge forbindelser er kemisk beslægtede NMDA-antagonister. Det samme kan gøre sig gældende for ketamin og dextromethorphan (se også under pkt 4.4). Der er publiceret en kasuistik, der også viser en mulig risiko ved kombination af memantin og phenytoin.
- Andre aktive stoffer såsom cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinin og nicotin, der bruger samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan muligvis også have interaktion med memantin, hvilket kan medføre en risiko for forhøjede plasmaniveauer.
- Der er mulighed for en reduktion i serumkoncentrationen af hydrochlorothiazid (HCT), når memantin administreres sammen med HCT eller sammen med kombinationspræparater med HCT.
- Efter markedsføringen er der rapporteret enkeltstående tilfælde af stigning i International normalized ratio (INR) hos patienter i samtidig behandling med warfarin. Selvom der ikke er påvist nogen årsagssammenhæng, tilrådes nøje overvågning af protrombintid eller INR hos patienter i samtidig behandling med orale antikoagulantia.

Der sås ingen relevante interaktioner mellem de aktive stoffer i memantin og glyburid/metformin henholdsvis donepezil i farmakokinetiske enkeltdosis-studier hos yngre, raske forsøgspersoner.

Der sås ingen relevant virkning af memantin på galantamins farmakokinetik i en klinisk undersøgelse med yngre, raske frivillige forsøgspersoner.

Memantin hæmmede ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin indeholdende monooxygenase, epoxid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

For memantin foreligger der ingen kliniske data om anvendelse under graviditet. Dyrestudier antyder en potentiel mulighed for intrauterin væksthæmning ved eksponeringsniveauer, der er identiske med eller lidt højere end human eksponering (se under punkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Memantin må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om memantin udskilles i human modermælk, men i betragtning af stoffets lipofilitet forventes dette at være tilfældet. Kvinder, der tager memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Der er ikke registreret uønskede virkninger af memantin i forbindelse med ikke-kliniske fertilitetsstudier hos hanner og hunner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Moderat til svær Alzheimers sygdom nedsætter normalt evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derudover har Memantine Merz mindre til moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvorfor ambulante patienter skal informeres om at være særligt forsigtige.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

I kliniske forsøg med 1.784 patienter i behandling med Memantine Merz for mild til svær demens og med 1.595 patienter i placebobehandling adskilte den generelle incidensrate for bivirkninger med Memantine Merz sig ikke fra placebobehandlingen, og bivirkningerne var som regel milde til moderate. De bivirkninger, der forekom oftest og med en højere incidens i Memantine Merz-gruppen end i placebogruppen, var svimmelhed (hhv. 6,3% vs. 5,6%), hovedpine (5,2% vs. 3,9%), forstoppelse (4,6% vs. 2,6%), sløvhed (søvntrang) (3,4% vs. 2,2%) og hypertension (4,1% vs. 2,8%).

Følgende bivirkninger i nedenstående tabel er indrapporteret i forbindelse med kliniske forsøg med Memantine Merz og efter markedsføring. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter organklassesystem med følgende betegnelser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

SYSTEMORGANKLASSE	HYPPIGHED	BIVIRKNING
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Svampeinfektioner
Immunsystemet	Almindelig	Lægemiddelhypersensitivitet
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Sløvhed (søvntrang)
	Ikke almindelig	Forvirring
	Ikke almindelig	Hallucinationer ¹
	Ikke kendt	Psykotiske reaktioner ²
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
	Almindelig	Balanceforstyrrelser
	Ikke almindelig	Unormal gang
	Meget sjælden	Krampeanfald
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Venetrombose/ tromboembolisme (blodpropper)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Forstoppelse
	Ikke almindelig	Opkastning
	Ikke kendt	Betændelse i bugspytkirtlen ²
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet leverfunktionstest
	Ikke kendt	Hepatitis
Almene symptomer og reaktioner på	Almindelig	Hovedpine

administrationsstedet

Ikke almindelig

Træthed

¹ Hallucinationer er hovedsageligt observeret hos patienter med svær Alzheimers sygdom.

² Enkeltstående tilfælde rapporteret efter markedsføringen.

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Efter markedsføringen er disse hændelser rapporteret hos patienter i behandling med Memantine Merz.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med overdosering fra kliniske studier og efter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoseringer (hhv. 200 mg og 105 mg/dag i 3 dage) har været forbundet med symptomer på enten træthed, svaghed og/eller diarré eller ingen symptomer. I tilfælde af overdosering med doser under 140 mg eller ukendt dosis har patienterne haft symptomer fra centralnervesystemet (forvirring, døsigthed, sløvhed (søvntrang), svimmelhed, agitation, aggression, hallucinationer og gangforstyrrelser) og/eller fra mave-tarmkanalen (opkastning og diarré).

I det alvorligste tilfælde af overdosering overlevede patienten en oral indtagelse af i alt 2.000 mg memantin med virkninger på centralnervesystemet (koma i 10 dage og senere diplopi og agitation). Patienten fik symptomatisk behandling og plasmaferese. Patienten kom sig uden varige følgetilstande.

I et andet tilfælde med stor overdosis overlevede patienten også og kom sig. Patienten havde fået 400 mg memantin peroralt. Patienten havde symptomer fra centralnervesystemet såsom rastløshed, psykose, visuelle hallucinationer, pro-konvulsiv aktivitet, søvntrang, sløvhed og bevidstløshed.

Behandling

I tilfælde af overdosering bør der anvendes symptomatisk behandling. Der findes ingen specifik modgift mod forgiftning eller overdosering. Der bør anvendes passende standardprocedurer for at fjerne det aktive stof, f.eks. ventrikeltømmning, medicinsk kul (afbrydelse af potentiel enterohepatisk recirkulation), surgøring af urinen og forceret diurese.

Hvis der er tegn og symptomer på generel overstimulering af centralnervesystemet (CNS), skal det overvejes at give omhyggelig symptomatisk, klinisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antidemenspræparater, ATC-kode: N06DX01.

Ved neurodegenerativ demens er der meget der tyder på, at malfunktion af den glutamaterge neurotransmission, i særdeleshed ved NMDA-receptorer, både medvirker til, at symptomerne kommer til udtryk, og at sygdommen forværres.

Memantin er en ikke-kompetitiv, spændingsafhængig NMDA-receptorantagonist med moderat affinitet. Det modulerer virkningen af patologisk forhøjede toniske niveauer af glutamat, der kan medføre neuronal dysfunktion.

Kliniske studier

I en pivotal monoterapiundersøgelse med en patientpopulation, der led af moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet Mini mental state examination (MMSE)-score ved baseline på 3-14), indgik i alt 252 ambulante patienter. Undersøgelsen viste gavnlig effekt af memantinbehandlingen sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 6 måneder ("observed cases analysis" for Clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

I en pivotal monoterapiundersøgelse med memantin til behandling af mild til moderat Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score ved baseline på 10-22) indgik 403 patienter. Hos patienterne behandlet med memantin sås en statistisk signifikant bedre effekt end hos patienterne behandlet med placebo på de primære effektmål: *Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog)* ($p=0,003$) og CIBIC-plus ($p=0,004$) i uge 24 *Last observation carried forward (LOCF)*. I en anden monoterapiundersøgelse med mild til moderat Alzheimers sygdom blev i alt 470 patienter randomiseret (samlet MMSE-score ved baseline 11-23). I den prospektivt definerede primære analyse opnåedes der ikke statistisk signifikans på det primære effektmål i uge 24.

En metaanalyse af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score < 20) fra de seks fase III, placebokontrollerede undersøgelser af 6 måneders varighed (inkl. monoterapiundersøgelser og undersøgelser med patienter behandlet med fastdosis acetylkolinesterasehæmmere) viste, at memantin havde en statistisk signifikant effekt på de kognitive, globale og funktionelle domæner. Når patienterne havde fået konstateret en samtidig forværring i alle tre domæner, viste resultaterne en statistisk signifikant effekt af memantin hvad angår forebyggelse af forværring, eftersom dobbelt så mange placebobehandlede patienter som memantinbehandlede patienter frembød forværring i alle tre domæner (21% vs. 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Memantin har en absolut biotilgængelighed på ca. 100%. t_{max} er mellem 3 og 8 timer. Der er ikke noget der tyder på, at føde påvirker absorptionen af memantin.

Fordeling

Daglige doser på 20 mg giver steady-state-plasmakoncentrationer for memantin på mellem 70 og 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) med store interindividuelle variationer. Ved indgivelse af daglige doser på 5 til 30 mg udregnedes en gennemsnitlig cerebrospinalvæske (CSF)/serumværdi på 0,52. Distributionsvolumen er ca. 10 l/kg. Omkring 45% af memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hos mennesket er ca. 80% af det cirkulerende memantin-relaterede materiale til stede som modersubstans. Humane hovedmetabolitter er N-3,5-dimethyl-gludantan, den isomeriske blanding af 4- og 6-hydroxy-memantin og 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen af disse metabolitter udviser NMDA-antagonistisk aktivitet. *In vitro* er der ikke fundet nogen cytokrom P450-metabolisme.

I et studie med peroral indgivelse af ^{14}C -memantin blev gennemsnitligt 84% af dosis udskilt inden for 20 dage, mere end 99% blev udskilt via nyrerne.

Elimination

Memantin har en monoeksponentiel elimination med en terminal $t_{1/2}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion er den totale clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m², og en del af den totale renale clearance opnås ved tubulær sekretion.

Omsætningen i nyrerne involverer også tubulær reabsorption, der sandsynligvis medieres af katione transportproteiner. Den renale eliminationsrate for memantin kan, under alkaliske urinforhold, reduceres med en faktor på 7 til 9 (se under punkt 4.4). Alkalisering af urin kan skyldes drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere.

Dosislinearitet

Studier hos frivillige forsøgspersoner har vist en lineær farmakokinetik i doser mellem 10 og 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en dosis af memantin på 20 mg pr. dag svarer CSF-niveauerne til k_i -værdien (k_i = hæmningsfaktor) for memantin, som er 0,5 μ mol i den humane frontale cortex.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I kortidsstudier på rotter har memantin ligesom andre NMDA-antagonister kun induceret neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-læsioner) efter doser, der medfører meget høje maksimale serumkoncentrationer. Ataksi og andre prækliniske tegn er indtruffet før vakuolisering og nekrose. Da virkningerne hverken er blevet observeret i langtidsstudier hos gnavere eller hos ikke-gnavere, er den kliniske relevans af disse observationer ukendt.

I toksicitetsstudier med gentagen dosis var der modstridende observationer af okulære forandringer hos gnavere og hunde, men ikke hos aber. Specifikke oftalmoskopiske undersøgelser i kliniske studier med memantin afslørede ingen okulære forandringer.

Fosfolipidose i pulmonale makrofager på grund af akkumulation af memantin i lysosomer blev observeret hos gnavere. Denne virkning kendes fra andre aktive stoffer med kationiske amfifile egenskaber. Der er en mulig sammenhæng mellem denne akkumulation og den vakuolisering, der observeredes i lunger. Denne virkning blev kun observeret ved høje doser hos gnavere. Den kliniske relevans af disse observationer er ukendt.

Der er ikke observeret nogen genotoksicitet efter afprøvning af memantin ved standardundersøgelser. Der var ingen tegn på karcinogenicitet i livstidsstudier på rotter og mus. Memantin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, selv ved maternale toksiske doser, og der blev ikke noteret nogen bivirkninger af memantin i forbindelse med fertilitet. Hos rotter noteredes en føtal vækstreduktion ved eksponeringsniveauer, der var identiske med eller lidt højere end ved human eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kaliumsorbitat
Sorbitol (E 420)
Renset vand

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Når flasken er anbrudt, skal indholdet anvendes inden for 3 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Når doseringspumpen er sat fast på flasken, må flasken kun opbevares og transporteres opretstående.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml (og 10x 50 ml) i brune glasflasker (hydrolytisk klasse II) og 100 ml i brune glasflasker (hydrolytisk klasse III).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Før doseringspumpen tages i brug første gang, skal den skrues fast på flasken. For at fjerne skruelåget fra flasken skal det drejes mod uret og skrues helt af (fig. 1).

1.



Påsætning af doseringspumpen på flasken:

Doseringspumpen tages ud af plastikposen (fig. 2) og sættes på flaskehalsen ved forsigtigt at stikke plastikslangen ned i flasken. Doseringpumpen sættes fast på flaskehalsen og skrues derefter fast på flasken ved at dreje med uret, indtil pumpen sidder helt fast (fig. 3). Doseringpumpen skrues kun fast på flasken én gang, inden den tages i brug og skal efterfølgende ikke skrues af igen.

2.



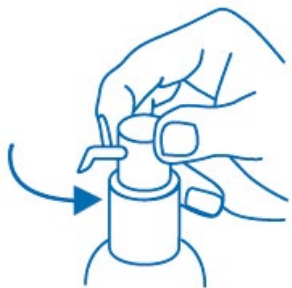
3.



Anvendelse af doseringspumpen:

Doseringspumpens top har to indstillingsmuligheder og er nem at dreje – mod uret (for at åbne pumpen) og med uret (for at lukke pumpen). Doseringssumpen må ikke trykkes ned, mens doseringssumpen er lukket. Opløsningen må kun doseres, når doseringssumpen er åben. For at åbne doseringssumpen skal toppen af pumpen drejes i pilens retning ca. 1/8 omgang, indtil der mærkes modstand (fig. 4).

4.

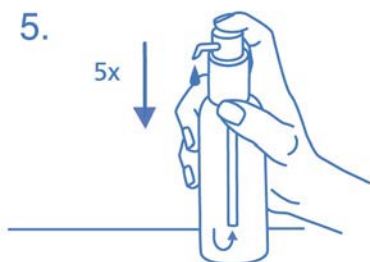


Doseringspumpen er herefter klar til brug.

Forberedelse af doseringssumpen:

Når doseringssumpen anvendes første gang, kan den ikke dosere den korrekte mængde oral opløsning. Derfor skal pumpen klargøres (fyldes op) ved at trykke doseringssumpen helt ned fem gange i træk (fig. 5).

5.



Den opløsning, der således er pumpet ud, skal kasseres. Næste gang doseringssumpen trykkes helt ned (svarende til ét tryk på pumpen), pumpes den korrekte dosis ud (ét tryk på pumpen svarer til 0,5 ml oral opløsning og indeholder ca. 5 mg af det aktive stof memantinhydrochlorid – fig. 6).

6.



Korrekt brug af doseringspumpen:

Flasken skal placeres på en flad, vandret overflade, f.eks. på en bordplade, og må kun bruges, når flasken er opretstående. Et glas med lidt vand eller en ske holdes under tudens åbning, og doseringspumpen trykkes ned med en fast, men stille og rolig bevægelse (ikke for langsomt), til den ikke kan komme længere ned (fig. 7 og 8).

7.



8.



Doseringspumpen slippes og er nu klar til næste tryk på pumpen.

Doseringspumpen må kun anvendes med memantinhydrochloridopløsningen i den medfølgende flaske. Den må ikke anvendes til andre opløsninger eller til andre beholdere. Hvis pumpen ved brug ikke virker som beskrevet og i henhold til anvisningen, skal patienten kontakte den behandlende læge eller apoteket. Doseringpumpen skal lukkes efter brug.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/12/799/027
EU/1/12/799/028
EU/1/12/799/029

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 november 2012

Dato for seneste genregistrering: 13 juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninge om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 5 mg filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 15 mg filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg memantinhydrochlorid svarende til 4,15 mg memantin.
Hver tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid svarende til 8,31 mg memantin.
Hver tablet indeholder 15 mg memantinhydrochlorid svarende til 12,46 mg memantin.
Hver tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

De hvide til grålighvide filmovertrukne tabletter på 5 mg er ovale-aflange tabletter præget med "5" på den ene side og "MEM" på den anden side.

De bleggule til gule filmovertrukne tabletter på 10 mg er ovale tabletter med delekærv og præget med "1-0" på den ene side og "M M" på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

De orange til gråligorange filmovertrukne tabletter på 15 mg er ovale-aflange tabletter præget med "15" på den ene side og "MEM" på den anden side.

De svagt røde til gråligrøde filmovertrukne tabletter på 20 mg er ovale-aflange tabletter præget med "20" på den ene side og "MEM" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers demens.

Dosering

Behandlingen bør kun påbegyndes, hvis patienten har en omsorgsperson til rådighed, som er villig til regelmæssigt at overvåge patientens lægemiddelindtagelse. Diagnosen skal stilles i henhold til gældende retningslinjer. Tolerance og dosering af memantin bør regelmæssigt vurderes, helst senest tre måneder efter behandlingsstart. Herefter bør den behandlingsmæssige fordel af memantin og patientens tolerabilitet regelmæssigt vurderes i henhold til gældende kliniske retningslinjer.

Vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte, så længe der er terapeutiske fordele, og patienten kan tåle memantinbehandlingen. Seponering bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt, eller hvis patienten ikke kan tåle behandlingen.

Voksne/ældre

Dosistilpasning

Den anbefalede startdosis er 5 mg pr. dag med gradvis dosisøgning over de første fire uger som følger:

1. uge (dag 1-7):

Patienten bør indtage en 5 mg filmovertrukket tablet dagligt (hvid til grålig hvid, oval-aflang) i 7 dage.

2. uge (dag 8-14):

Patienten bør indtage én filmovertrukket 10 mg-tablet dagligt (bleggul til gul, oval) i 7 dage.

3. uge (dag 15-21):

Patienten bør indtage én filmovertrukket 15 mg-tablet dagligt (grålig orange, oval-aflang) i 7 dage.

4. uge (dag 22-28):

Patienten bør indtage én filmovertrukket 20 mg-tablet dagligt (grålig rød, oval-aflang) i 7 dage.

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg pr. dag.

Ældre mennesker

På baggrund af de kliniske studier er den anbefalede dosis til patienter over 65 år 20 mg pr. dag (20 mg en gang dagligt), som beskrevet ovenfor.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min) er dosisjustering ikke påkrævet. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-49 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag. Hvis 10 mg pr. dag er veltolereret efter mindst 7 dages behandling, kan dosis øges op til 20 mg pr. dag efter det almindelige dosistitreringsskema. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 5-29 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Klasse A og Child-Pugh Klasse B) er dosisjustering ikke nødvendig. Der foreligger ikke tilgængelige data om brug af memantin hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Administration af Memantine Merz til patienter med svært nedsat leverfunktion kan ikke anbefales.

Pædiatrisk population

Memantine Merz bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Memantine Merz skal tages én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forsigtighed anbefales hos patienter, som lider af epilepsi, som tidligere har haft kramper, eller som er disponeret for epilepsi.

Samtidig brug af N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextromethorfan bør undgås. Disse forbindelser påvirker det samme receptorsystem som memantin, og derfor kan bivirkninger (hovedsageligt relaterede til centralnervesystemet (CNS)) indtræffe hyppigere og være mere udtalte (se også under punkt 4.5).

Visse faktorer, der kan forhøje urin-pH (se under punkt 5.2), kan nødvendiggøre omhyggelig monitorering af patienten. Disse faktorer omfatter drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig

til en vegetarisk kost, eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere. Urin-pH kan også forhøjes ved tilstande med renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinvejsinfektioner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske forsøg blev patienter med nyligt myokardieinfarkt, ubehandlet hjerterinsufficiens (NYHA klasse III-IV) eller ukontrolleret hypertension ekskluderet. Som et resultat heraf er der kun en begrænset mængde data til rådighed, og patienter med disse tilstande skal overvåges nøje.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den farmakologiske effekt af og virkningsmekanismen for memantin kan følgende interaktioner forekomme:

- Virkemåden antyder, at effekten af L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forstærkes ved samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten af barbiturater og neuroleptika kan blive reduceret. Samtidig administration af memantin og antispasmodika, dantrolen eller baclofen kan modificere disses virkninger, og dosisjustering kan være nødvendig.
- Samtidig brug af memantin og amantadin skal undgås på grund af risikoen for farmakotoksisk psykose. Begge forbindelser er kemisk beslægtede NMDA-antagonister. Det samme kan gøre sig gældende for ketamin og dextromethorphan (se også under pkt. 4.4). Der er publiceret en kasuistik, der også viser en mulig risiko ved kombination af memantin og phenytoin.
- Andre aktive stoffer såsom cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinin og nicotin, der bruger samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan muligvis også have interaktion med memantin, hvilket kan medføre en risiko for forhøjede plasmaniveauer.
- Der er mulighed for en reduktion i serumkoncentrationen af hydrochlorothiazid (HCT), når memantin administreres sammen med HCT eller sammen med kombinationspræparater med HCT.
- Efter markedsføringen er der rapporteret enkeltstående tilfælde af stigning i international normalized ratio (INR) hos patienter i samtidig behandling med warfarin. Selvom der ikke er påvist nogen årsagssammenhæng, tilrådes nøje overvågning af protrombintid eller INR hos patienter i samtidig behandling med orale antikoagulantia.

Der sås ingen relevante interaktioner mellem de aktive stoffer i memantin og glyburid/metformin henholdsvis donepezil i farmakokinetiske enkeltdosis-studier hos yngre, raske forsøgspersoner.

Der sås ingen relevant virkning af memantin på galantamins farmakokinetik i en klinisk undersøgelse med yngre, raske frivillige forsøgspersoner.

Memantin hæmmede ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin indeholdende monooxygenase, epoxid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

For memantin foreligger der ingen kliniske data om anvendelse under graviditet. Dyrestudier antyder en potentiel mulighed for intrauterin væksthæmning ved eksponeringsniveauer, der er identiske med eller lidt højere end human eksponering (se under punkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Memantin må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om memantin udskilles i human modermælk, men i betragtning af stoffets lipofilitet forventes dette at være tilfældet. Kvinder, der tager memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Der er ikke registreret uønskede virkninger af memantin i forbindelse med ikke-kliniske fertilitetsstudier hos hanner og hunner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Moderat til svær Alzheimers sygdom nedsætter normalt evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derudover har Memantine Merz mindre til moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvorfor ambulante patienter skal informeres om at være særligt forsigtige.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

I kliniske forsøg med 1.784 patienter i behandling med Memantine Merz for mild til svær demens og med 1.595 patienter i placebobehandling adskilte den generelle incidensrate for bivirkninger med Memantine Merz sig ikke fra placebobehandlingen, og bivirkningerne var som regel milde til moderate. De bivirkninger, der forekom oftest og med en højere incidens i Memantine Merz-gruppen end i placebogruppen, var svimmelhed (hhv. 6,3% vs. 5,6%), hovedpine (5,2% vs. 3,9%), forstoppelse (4,6% vs. 2,6%), sløvhed (søvntrang) (3,4% vs. 2,2%) og hypertension (4,1% vs. 2,8%).

Følgende bivirkninger i nedenstående tabel er indrapporteret i forbindelse med kliniske forsøg med Memantine Merz og efter markedsføring. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter organklassesystem med følgende betegnelser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

SYSTEMORGANKLASSE	HYPPIGHED	BIVIRKNING
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Svampeinfektioner
Immunsystemet	Almindelig	Lægemiddelhypersensitivitet
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Sløvhed (søvntrang)
	Ikke almindelig	Forvirring
	Ikke almindelig	Hallucinationer ¹
	Ikke kendt	Psykotiske reaktioner ²
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
	Almindelig	Balanceforstyrrelser
	Ikke almindelig	Unormal gang
	Meget sjælden	Krampeanfald
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Venetrombose/ tromboembolisme (blodpropper)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Forstoppelse
	Ikke almindelig	Opkastning
	Ikke kendt	Betændelse i bugspytkirtlen ²
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet leverfunktionstest
	Ikke kendt	Hepatitis

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Træthed

¹ Hallucinationer er hovedsageligt observeret hos patienter med svær Alzheimers sygdom.

² Enkeltstående tilfælde rapporteret efter markedsføringen.

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Efter markedsføringen er disse hændelser rapporteret hos patienter i behandling med Memantine Merz.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med overdosering fra kliniske studier og efter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoseringer (hhv. 200 mg og 105 mg/dag i 3 dage) har været forbundet med symptomer på enten træthed, svaghed og/eller diarré eller ingen symptomer. I tilfælde af overdosering med doser under 140 mg eller ukendt dosis har patienterne haft symptomer fra centralnervesystemet (forvirring, døsigthed, sløvhed (søvntrang), svimmelhed, agitation, aggression, hallucinationer og gangforstyrrelser) og/eller fra mave-tarmkanalen (opkastning og diarré).

I det alvorligste tilfælde af overdosering overlevede patienten en oral indtagelse af i alt 2000 mg memantin med virkninger på centralnervesystemet (koma i 10 dage og senere diplopi og agitation). Patienten fik symptomatisk behandling og plasmaferese. Patienten kom sig uden varige følgetilstande.

I et andet tilfælde med stor overdosis overlevede patienten også og kom sig. Patienten havde fået 400 mg memantin peroralt. Patienten havde symptomer fra centralnervesystemet såsom rastløshed, psykose, visuelle hallucinationer, pro-konvulsiv aktivitet, søvntrang, sløvhed og bevidstløshed.

Behandling

I tilfælde af overdosering bør der anvendes symptomatisk behandling. Der findes ingen specifik modgift mod forgiftning eller overdosering. Der bør anvendes passende standardprocedurer for at fjerne det aktive stof, f.eks. ventrikeltømning, medicinsk kul (afbrydelse af potentiel enterohepatisk recirkulation), surgøring af urinen og forceret diurese.

Hvis der er tegn og symptomer på generel overstimulering af centralnervesystemet (CNS), skal det overvejes at give omhyggelig symptomatisk, klinisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andet antidemenspræparat, ATC-kode: N06DX01.

Ved neurodegenerativ demens er der meget der tyder på, at malfunktion af den glutamaterge neurotransmission, i særdeleshed ved NMDA-receptorer, både medvirker til, at symptomerne kommer til udtryk, og at sygdommen forværres.

Memantin er en ikke-kompetitiv, spændingsafhængig NMDA-receptorantagonist med moderat affinitet. Det modulerer virkningen af patologisk forhøjede toniske niveauer af glutamat, der kan medføre neuronal dysfunktion.

Kliniske studier

I en pivotal monoterapiundersøgelse med en patientpopulation, der led af moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet Mini mental state examination (MMSE)-score ved baseline på 3–14), indgik i alt 252 ambulante patienter. Undersøgelsen viste gavnlig effekt af memantinbehandlingen sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 6 måneder ("observed cases analysis" for Clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

I en pivotal monoterapiundersøgelse med memantin til behandling af mild til moderat Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score ved baseline på 10–22) indgik 403 patienter. Hos patienterne behandlet med memantin sås en statistisk signifikant bedre effekt end hos patienterne behandlet med placebo på de primære effektmål: *Alzheimer's disease assessment scale* (ADAS-cog) ($p=0,003$) og CIBIC-plus ($p=0,004$) i uge 24 (*Last observation carried forward* (LOCF)). I en anden monoterapiundersøgelse med mild til moderat Alzheimers sygdom blev i alt 470 patienter randomiseret (samlet MMSE-score ved baseline 11–23). I den prospektivt definerede primære analyse opnåedes der ikke statistisk signifikans på det primære effektmål i uge 24.

En metaanalyse af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score < 20) fra de seks fase III, placebokontrollerede undersøgelser af 6 måneders varighed (inkl. monoterapiundersøgelser og undersøgelser med patienter behandlet med fastdosis acetylkolinesterasehæmmere) viste, at memantin havde en statistisk signifikant effekt på de kognitive, globale og funktionelle domæner. Når patienterne havde fået konstateret en samtidig forværring i alle tre domæner, viste resultaterne en statistisk signifikant effekt af memantin hvad angår forebyggelse af forværring, eftersom dobbelt så mange placebobehandlede patienter som memantinbehandlede patienter frembød forværring i alle tre domæner (21% vs. 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Memantin har en absolut biotilgængelighed på ca. 100%. t_{max} er mellem 3 og 8 timer. Der er ikke noget der tyder på, at føde påvirker absorptionen af memantin.

Fordeling

Daglige doser på 20 mg giver steady-state-plasmakoncentrationer for memantin på mellem 70 og 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) med store interindividuelle variationer. Ved indgivelse af daglige doser på 5 til 30 mg udregnedes en gennemsnitlig (cerebrospinalvæske) CSF/serumværdi på 0,52. Distributionsvolumen er ca. 10 l/kg. Omkring 45% af memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hos mennesket er ca. 80% af det cirkulerende memantin-relaterede materiale til stede som modersubstans. Humane hovedmetabolitter er N-3,5-dimethyl-gludantan, den isomeriske blanding af 4- og 6-hydroxy-memantin og 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen af disse metabolitter udviser NMDA-antagonistisk aktivitet. *In vitro* er der ikke fundet nogen cytokrom P450-metabolisme.

I et studie med peroral indgivelse af 14 C-memantin blev gennemsnitligt 84% af dosis udskilt inden for 20 dage, mere end 99% blev udskilt via nyrene.

Elimination

Memantin har en monoeksponentiel elimination med en terminal $t_{1/2}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion er den totale clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m², og en del af den totale renale clearance opnås ved tubulær sekretion.

Omsætningen i nyrerne involverer også tubulær reabsorption, der sandsynligvis medieres af katione transportproteiner. Den renale eliminationsrate for memantin kan, under alkaliske urinforhold, reduceres med en faktor på 7 til 9 (se under punkt 4.4). Alkalisering af urin kan skyldes drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere.

Dosislinearitet

Studier hos frivillige forsøgspersoner har vist en lineær farmakokinetik i doser mellem 10 og 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en dosis af memantin på 20 mg pr. dag svarer CSF-niveauerne til k_i -værdien (k_i = hæmningsfaktor) for memantin, som er 0,5 μ mol i den humane frontale cortex.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I kortidsstudier på rotter har memantin ligesom andre NMDA-antagonister kun induceret neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-læsioner) efter doser, der medfører meget høje maksimale serumkoncentrationer. Ataksi og andre prækliniske tegn er indtruffet før vakuolisering og nekrose. Da virkningerne hverken er blevet observeret i langtidsstudier hos gnavere eller hos ikke-gnavere, er den kliniske relevans af disse observationer ukendt.

I toksicitetsstudier med gentagen dosis var der modstridende observationer af okulære forandringer hos gnavere og hunde, men ikke hos aber. Specifikke oftalmoskopiske undersøgelser i kliniske studier med memantin afslørede ingen okulære forandringer.

Fosfolipidose i pulmonale makrofager på grund af akkumulation af memantin i lysosomer blev observeret hos gnavere. Denne virkning kendes fra andre aktive stoffer med kationiske amfifile egenskaber. Der er en mulig sammenhæng mellem denne akkumulation og den vakuolisering, der observeredes i lunger. Denne virkning blev kun observeret ved høje doser hos gnavere. Den kliniske relevans af disse observationer er ukendt.

Der er ikke observeret nogen genotoksicitet efter afprøvning af memantin ved standardundersøgelser. Der var ingen tegn på karcinogenicitet i livstidsstudier på rotter og mus. Memantin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, selv ved maternale toksiske doser, og der blev ikke noteret nogen bivirkninger af memantin i forbindelse med fertilitet. Hos rotter noteredes en føtal vækstreduktion ved eksponeringsniveauer, der var identiske med eller lidt højere end ved human eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter for 5/10/15/20 mg filmovertrukne tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Tabletvertræk for 5/10/15/20 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)

Yderligere for 10 mg filmovertrukne tabletter:
Gul jernoxid (E 172)

Yderligere for 15 og 20 mg filmovertrukne tabletter:
Gul og rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver pakke indeholder 28 filmovertrukne tabletter i 4 PVDC/PE/PVC/Alu-blistersrips eller PP/Alu-blistersrips med 7 filmovertrukne tabletter på 5 mg, 7 filmovertrukne tabletter på 10 mg, 7 filmovertrukne tabletter på 15 mg og 7 filmovertrukne tabletter på 20 mg.

6.6 Regler for destruktio

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/12/799/025
EU/1/12/799/026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 november 2012
Dato for seneste genregistrering: 13 juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninge om dette lægemiddelfindes på Det Europæiske lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Svagt røde til gråligrøde, filmovertrukne tabletter på 20 mg, ovale-aflange, præget med "20" på den ene side og "MEM" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers demens.

Dosering

Behandlingen bør kun påbegyndes, hvis patienten har en omsorgsperson til rådighed, som er villig til regelmæssigt at overvåge patientens lægemiddelindtagelse. Diagnosen skal stilles i henhold til gældende retningslinjer. Tolerance og dosering af memantin bør regelmæssigt vurderes, helst senest tre måneder efter behandlingsstart. Herefter bør den behandlingsmæssige fordel af memantin og patientens tolerabilitet regelmæssigt vurderes i henhold til gældende kliniske retningslinjer. Vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte, så længe der er terapeutiske fordele, og patienten kan tåle memantinbehandlingen. Seponering bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt, eller hvis patienten ikke kan tåle behandlingen.

Voksne

Dosistilpasning

Den maksimale daglige dosis er 20 mg pr. dag. For at reducere risikoen for bivirkninger opnås vedligeholdelsesdosis ved en gradvis dosisøgning på 5 mg om ugen i de første 3 uger som følger. Til brug i den gradvise dosistilpasning kan præparatet fås i andre tabletstyrker.

1. uge (dag 1-7):

Patienten bør indtage en filmovertrukken 5 mg-tablet dagligt i 7 dage.

2. uge (dag 8-14):

Patienten bør indtage en filmovertrukken 10 mg-tablet dagligt i 7 dage.

3. uge (dag 15-21):

Patienten bør indtage en filmovertrukken 15 mg-tablet dagligt i 7 dage.

Fra 4. uge:

Patienten bør indtage en filmovertrukken 20 mg-tablet dagligt i 7 dage.

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg dagligt.

Ældre mennesker

På baggrund af de kliniske studier er den anbefalede dosis til patienter over 65 år 20 mg pr. dag (20 mg en gang dagligt), som beskrevet ovenfor.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min) er dosisjustering ikke påkrævet. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-49 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag. Hvis 10 mg pr. dag er veltolereret efter mindst 7 dages behandling, kan dosis øges op til 20 mg pr. dag efter det almindelige dosistitreringsskema. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 5-29 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Klasse A og Child-Pugh Klasse B) er dosisjustering ikke nødvendig. Der foreligger ikke tilgængelige data om brug af memantin hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Administration af Memantine Merz til patienter med svært nedsat leverfunktion kan ikke anbefales.

Pædiatrisk population

Memantine Merz bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Memantine Merz skal tages én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forsigtighed anbefales hos patienter, som lider af epilepsi, som tidligere har haft kramper, eller som er disponeret for epilepsi.

Samtidig brug af N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextromethorfan bør undgås. Disse forbindelser påvirker det samme receptorsystem som memantin, og derfor kan bivirkninger (hovedsageligt relaterede til centralnervesystemet (CNS)) indtræffe hyppigere og være mere udtalte (se også under punkt 4.5).

Visse faktorer, der kan forhøje urin-pH (se under punkt 5.2), kan nødvendiggøre omhyggelig monitorering af patienten. Disse faktorer omfatter drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost, eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere. Urin-pH kan også forhøjes ved tilstande med renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinvejsinfektioner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske forsøg blev patienter med nyligt myokardieinfarkt, ubehandlet hjerteinsufficiens (NYHA klasse III-IV) eller ukontrolleret hypertension ekskluderet. Som et resultat heraf er der kun en begrænset mængde data til rådighed, og patienter med disse tilstande skal overvåges nøje.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den farmakologiske effekt af og virkningsmekanismen for memantin kan følgende interaktioner forekomme:

- Virkemåden antyder, at effekten af L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forstærkes ved samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten af barbiturater og neuroleptika kan blive reduceret. Samtidig administration af memantin og antispasmodika, dantrolen eller baclofen kan modificere disses virkninger, og dosisjustering kan være nødvendig.
- Samtidig brug af memantin og amantadin skal undgås på grund af risikoen for farmakotoksisk psykose. Begge forbindelser er kemisk beslægtede NMDA-antagonister. Det samme kan gøre sig gældende for ketamin og dextromethorphan (se også under pkt. 4.4). Der er publiceret en kasuistik, der også viser en mulig risiko ved kombination af memantin og phenytoin.
- Andre aktive stoffer såsom cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinin og nicotin, der bruger samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan muligvis også have interaktion med memantin, hvilket kan medføre en risiko for forhøjede plasmaniveauer.
- Der er mulighed for en reduktion i serumkoncentrationen af hydrochlorothiazid (HCT), når memantin administreres sammen med HCT eller sammen med kombinationspræparater med HCT.
- Efter markedsføringen er der rapporteret enkeltstående tilfælde af stigning i international normalized ratio (INR) hos patienter i samtidig behandling med warfarin. Selvom der ikke er påvist nogen årsagssammenhæng, tilrådes nøje overvågning af protrombintid eller INR hos patienter i samtidig behandling med orale antikoagulantia.

Der sås ingen relevante interaktioner mellem de aktive stoffer i memantin og glyburid/metformin henholdsvis donepezil i farmakokinetiske enkelt dosis-studier hos yngre, raske forsøgspersoner.

Der sås ingen relevant virkning af memantin på galantamins farmakokinetik i en klinisk undersøgelse med yngre, raske frivillige forsøgspersoner.

Memantin hæmmede ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin indeholdende monooxygenase, epoxid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

For memantin foreligger der ingen kliniske data om anvendelse under graviditet. Dyrestudier antyder en potentiel mulighed for intrauterin væksthæmning ved eksponeringsniveauer, der er identiske med eller lidt højere end human eksponering (se under punkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Memantin må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om memantin udskilles i human modermælk, men i betragtning af stoffets lipofilitet forventes dette at være tilfældet. Kvinder, der tager memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Der er ikke registreret uønskede virkninger af memantin i forbindelse med ikke-kliniske fertilitetsstudier hos hanner og hunner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Moderat til svær Alzheimers sygdom nedsætter normalt evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derudover har Memantine Merz mindre til moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvorfor ambulante patienter skal informeres om at være særligt forsigtige.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

I kliniske forsøg med 1.784 patienter i behandling med Memantine Merz for mild til svær demens og med 1.595 patienter i placebo-behandling adskilte den generelle incidensrate for bivirkninger med Memantine Merz sig ikke fra placebo-behandlingen, og bivirkningerne var som regel milde til moderate. De bivirkninger, der forekom oftest og med en højere incidens i Memantine Merz-gruppen end i placebo-gruppen, var svimmelhed (hhv. 6,3% vs. 5,6%), hovedpine (5,2% vs. 3,9%), forstoppelse (4,6% vs. 2,6%), sløvhed (søvntrang) (3,4% vs. 2,2%) og hypertension (4,1% vs. 2,8%).

Følgende bivirkninger i nedenstående tabel er indrapporteret i forbindelse med kliniske forsøg med Memantine Merz og efter markedsføring. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter organklassesystem med følgende betegnelser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

SYSTEMORGANKLASSE	HYPPIGHED	BIVIRKNING
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Svampeinfektioner
Immunsystemet	Almindelig	Lægemiddelhypersensitivitet
Psykiske forstyrrelser	Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Sløvhed (søvntrang) Forvirring Hallucinationer ¹ Psykotiske reaktioner ²
Nervesystemet	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Meget sjældent	Svimmelhed Balanceforstyrrelser Unormal gang Krampeanfald
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Almindelig Ikke almindelig	Hypertension Venetrombose/ tromboembolisme (blodpropper)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Forstoppelse Opkastning Betændelse i bugspytkirtlen ²
Lever og galdeveje	Almindelig Ikke kendt	Forhøjet leverfunktionstest Hepatitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig Ikke almindelig	Hovedpine Træthed

¹ Hallucinationer er hovedsageligt observeret hos patienter med svær Alzheimers sygdom.

² Enkeltstående tilfælde rapporteret efter markedsføringen.

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Efter markedsføringen er disse hændelser rapporteret hos patienter i behandling med Memantine Merz.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med overdosering fra kliniske studier og efter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoseringer (hhv. 200 mg og 105 mg/dag i 3 dage) har været forbundet med symptomer på enten træthed, svaghed og/eller diarré eller ingen symptomer. I tilfælde af overdosering med doser under 140 mg eller ukendt dosis har patienterne haft symptomer fra centralnervesystemet (forvirring, døsigthed, sløvhed (søvntrang), svimmelhed, agitation, aggression, hallucinationer og gangforstyrrelser) og/eller fra mave-tarmkanalen (opkastning og diarré).

I det alvorligste tilfælde af overdosering overlevede patienten en oral indtagelse af i alt 2.000 mg memantin med virkninger på centralnervesystemet (koma i 10 dage og senere diplopi og agitation). Patienten fik symptomatisk behandling og plasmaferese. Patienten kom sig uden varige følgetilstande.

I et andet tilfælde med stor overdosis overlevede patienten også og kom sig. Patienten havde fået 400 mg memantin peroralt. Patienten havde symptomer fra centralnervesystemet såsom rastløshed, psykose, visuelle hallucinationer, pro-convulsiv aktivitet, søvntrang, sløvhed og bevidstløshed.

Behandling

I tilfælde af overdosering bør der anvendes symptomatisk behandling. Der findes ingen specifik modgift mod forgiftning eller overdosering. Der bør anvendes passende standardprocedurer for at fjerne det aktive stof, f.eks. ventrikeltømmning, medicinsk kul (afbrydelse af potentiel enterohepatisk recirkulation), surgøring af urinen og forceret diurese.

Hvis der er tegn og symptomer på generel overstimulering af centralnervesystemet (CNS), skal det overvejes at give omhyggelig symptomatisk, klinisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andet antidemenspræparat, ATC-kode: N06DX01.

Ved neurodegenerativ demens er der meget der tyder på, at malfunktion af den glutamaterge neurotransmission, i særdeleshed ved NMDA-receptorer, både medvirker til, at symptomerne kommer til udtryk, og at sygdommen forværres.

Memantin er en ikke-kompetitiv, spændingsafhængig NMDA-receptorantagonist med moderat affinitet. Det modulerer virkningen af patologisk forhøjede toniske niveauer af glutamat, der kan medføre neuronal dysfunktion.

Kliniske studier

I en pivotal monoterapiundersøgelse med en patientpopulation, der led af moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet Mini mental state examination (MMSE)-score ved baseline på 3–14), indgik i alt 252 ambulante patienter. Undersøgelsen viste en gavnlig effekt af memantinbehandlingen

sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 6 måneder ("observed cases analysis" for Clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

I en pivotal monoterapiundersøgelse med memantin til behandling af mild til moderat Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score ved baseline på 10–22) indgik 403 patienter. Hos patienterne behandlet med memantin sås en statistisk signifikant bedre effekt end hos patienterne behandlet med placebo på de primære effektmål: *Alzheimer's disease assessment scale* (ADAS-cog) ($p=0,003$) og CIBIC-plus ($p=0,004$) i uge 24 (*Last observation carried forward* (LOCF)). I en anden monoterapiundersøgelse med mild til moderat Alzheimers sygdom blev i alt 470 patienter randomiseret (samlet MMSE-score ved baseline 11–23). I den prospektivt definerede primære analyse opnåedes der ikke statistisk signifikans på det primære effektmål i uge 24.

En metaanalyse af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score < 20) fra de seks fase III, placebokontrollerede undersøgelser af 6 måneders varighed (inkl. monoterapiundersøgelser og undersøgelser med patienter behandlet med fastdosis acetylkolinesterasehæmmere) viste, at memantin havde en statistisk signifikant effekt på de kognitive, globale og funktionelle domæner. Når patienterne havde fået konstateret en samtidig forværring i alle tre domæner, viste resultaterne en statistisk signifikant effekt af memantin hvad angår forebyggelse af forværring, eftersom dobbelt så mange placebobehandlede patienter som memantinbehandlede patienter frembød forværring i alle tre domæner (21% vs. 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Memantin har en absolut biotilgængelighed på ca. 100%. t_{max} er mellem 3 og 8 timer. Der er ikke noget der tyder på, at føde påvirker absorptionen af memantin.

Fordeling

Daglige doser på 20 mg giver steady-state-plasmakoncentrationer for memantin på mellem 70 og 150 ng/ml (0,5–1 μmol) med store interindividuelle variationer. Ved indgivelse af daglige doser på 5 til 30 mg udregnedes en gennemsnitlig (cerebrospinalvæske) CSF/serumværdi på 0,52. Distributionsvolumen er ca. 10 l/kg. Omkring 45% af memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hos mennesket er ca. 80% af det cirkulerende memantin-relaterede materiale til stede som modersubstans. Humane hovedmetabolitter er N-3,5-dimethyl-gludantan, den isomeriske blanding af 4- og 6-hydroxy-memantin og 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen af disse metabolitter udviser NMDA-antagonistisk aktivitet. *In vitro* er der ikke fundet nogen cytokrom P450-metabolisme.

I et studie med peroral indgivelse af ^{14}C -memantin blev gennemsnitligt 84% af dosis udskilt inden for 20 dage, mere end 99% blev udskilt via nyrerne.

Elimination

Memantin har en monoeksponentiel elimination med en terminal $t_{1/2}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion er den totale clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m^2 , og en del af den totale renale clearance opnås ved tubulær sekretion.

Omsætningen i nyrerne involverer også tubulær reabsorption, der sandsynligvis medieres af kation transportproteiner. Den renale eliminationsrate for memantin kan, under alkaliske urinforhold, reduceres med en faktor på 7 til 9 (se under punkt 4.4). Alkalisering af urin kan skyldes drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere.

Dosislinearitet

Studier hos frivillige forsøgspersoner har vist en lineær farmakokinetik i doser mellem 10 og 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en dosis af memantin på 20 mg pr. dag svarer CSF-niveauerne til k_i -værdien (k_i = hæmningsfaktor) for memantin, som er 0,5 μmol i den humane frontale cortex.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I kortidsstudier på rotter har memantin ligesom andre NMDA-antagonister kun induceret neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-læsioner) efter doser, der medfører meget høje maksimale serumkoncentrationer. Ataksi og andre prækliniske tegn er indtruffet før vakuolisering og nekrose. Da virkningerne hverken er blevet observeret i langtidsstudier hos gnavere eller hos ikke-gnavere, er den kliniske relevans af disse observationer ukendt.

I toksicitetsstudier med gentagen dosis var der modstridende observationer af okulære forandringer hos gnavere og hunde, men ikke hos aber. Specifikke oftalmoskopiske undersøgelser i kliniske studier med memantin afslørede ingen okulære forandringer.

Fosfolipidose i pulmonale makrofager på grund af akkumulation af memantin i lysosomer blev observeret hos gnavere. Denne virkning kendes fra andre aktive stoffer med kationiske amfile egenskaber. Der er en mulig sammenhæng mellem denne akkumulation og den vakuolisering, der observeredes i lunger. Denne virkning blev kun observeret ved høje doser hos gnavere. Den kliniske relevans af disse observationer er ukendt.

Der er ikke observeret nogen genotoksicitet efter afprøvning af memantin ved standardundersøgelser. Der var ingen tegn på karcinogenicitet i livstidsstudier på rotter og mus. Memantin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, selv ved maternale toksiske doser, og der blev ikke noteret nogen bivirkninger af memantin i forbindelse med fertilitet. Hos rotter noteredes en føtal vækstreduktion ved eksponeringsniveauer, der var identiske med eller lidt højere end ved human eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Tabletovertræk:

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Gul og rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger indeholder 14 filmovertrukne tabletter pr. PVDC/PE/PVC/Alu-blistersstrip eller PP/Alu-blistersstrip. Der findes pakkestørrelser på 14, 28, 42, 56, 98 og multipakninger med 840 (20 x 42) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/12/799/013
EU/1/12/799/014
EU/1/12/799/015
EU/1/12/799/016
EU/1/12/799/017
EU/1/12/799/018
EU/1/12/799/019
EU/1/12/799/020
EU/1/12/799/021
EU/1/12/799/022
EU/1/12/799/023
EU/1/12/799/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 november 2012

Dato for seneste genregistrering: 13 juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligereoplysninge om dette lægemiddelfindes på Det europæiske lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid svarende til 8,31 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
42 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF

UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/001 14 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/002 28 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/003 30 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/004 42 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/005 50 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/006 56 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/007 98 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/008 100 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/009 112 fillovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot{nummer}

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Memantine Merz 10 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL 42, 50 OG 98 TABLETTER SOM INTERMEDIÆR PAKNING / KOMPONENT AF EN MULTIPAKNING (EKSKLUSIV "BLUEBOX")

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid svarende til 8,31 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 filmovertrukne tabletter
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.
50 filmovertrukne tabletter
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.
98 filmovertrukne tabletter
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/010 840 filmovertrukne tabletter (20 x 42)
EU/1/12/799/011 980 filmovertrukne tabletter (10 x 98)
EU/1/12/799/012 1000 filmovertrukne tabletter (20 x 50)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Memantine Merz 10 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

UDVENDIG ETIKET PÅ MULTIPAKNINGER MED (20 x 42, 20 x 50 OG 10 x 98 TABLETTER PAKKET I FOLIE (INKLUSIV "BLUE BOX"))

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid svarende til 8,31 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning 840 (20 pakninger a 42) filmovertrukne tabletter
Multipakning 980 (10 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter
Multipakning 1000 (20 pakninger a 50) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/010 840 filmovertrukne tabletter (20 x 42)
EU/1/12/799/011 980 filmovertrukne tabletter (10 x 98)
EU/1/12/799/012 1000 filmovertrukne tabletter (20 x 50)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot{nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER TIL TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merz Pharmaceuticals GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. Andet

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE OG MÆRKAT TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 5 mg/pumpetryk, oralopløsning
memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Èt tryk på pumpen (ét tryk nedad) giver 0,5 ml opløsning, der indeholder 5 mg memantinhydrochlorid, svarende til 4,16 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Opløsningen indeholder også sorbitol (E 420).
Se information i indlægsseddel.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning
50 ml
100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

En gang dagligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.
Anvendes inden for 3 måneder efter anbrud.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/027 50 ml
EU/1/12/799/029 100 ml

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Memantine Merz 5 mg/pumpetryk, opløsning

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE OG MÆRKAT TIL 50 ml FLASKE SOM INTERMEDIÆR PAKNING / KOMPONENTERNE AF MULTIPAKNINGEN (EKSKLUSIV »BLUE BOX«)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 5 mg/pumpetryk, oral opløsning
memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Èt tryk på pumpen (ét tryk nedad) giver 0,5 ml opløsning, der indeholder 5 mg memantinhydrochlorid, svarende til 4,16 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Opløsningen indeholder også sorbitol (E 420).
Se information i indlægsseddel.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 ml oral opløsning
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

En gang dagligt

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.
Anvendes inden for 3 måneder efter anbrud.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/028 500 ml (10 x 50 ml)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Memantine Merz 5 mg/pumpetryk, opløsning

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ETIKET PÅ MULTIPAKNINGEN (10x 50 ml) PAKKET I FOLIE (INKLUSIV »BLUE BOX«)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 5 mg/pumpetryk, oral opløsning
memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Èt tryk på pumpen (ét tryk nedad) giver 0,5 ml opløsning, der indeholder 5 mg memantinhydrochlorid, svarende til 4,16 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Opløsningen indeholder også sorbitol (E 420).
Se information i indlægsseddel.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning 500 ml, bestående af 10 pakninger, som hver indeholder 1 flaske med 50 ml oral opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

En gang dagligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.
Anvendes inden for 3 måneder efter anbrud.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/028 500 ml (10 x 50 ml)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:
.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL 28 TABLETTER - BEHANDLINGSINDELEDE PAKNING – 4 UGERS
BEHANDLINGSSKEMA****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Memantine Merz 5 mg, filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 10 mg, filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 15 mg, filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 20 mg, filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg memantinhydrochlorid svarende til 4,15 mg memantin.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid svarende til 8,31 mg memantin.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg memantinhydrochlorid svarende til 12,46 mg memantin.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hver pakke med 28 filmovertrukne tabletter til et 4-ugers behandlingsforløb indeholder:

7 x Memantine Merz 5 mg
7 x Memantine Merz 10 mg
7 x Memantine Merz 15 mg
7 x Memantine Merz 20 mg

En tablet dagligt

Uge 1

Dag 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

7 filmovertrukne tabletter. Memantine Merz 5 mg

Uge 2

Dag 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14

7 filmovertrukne tabletter. Memantine Merz 10 mg

Uge 3

Dag 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21

7 filmovertrukne tabletter. Memantine Merz 15 mg

Uge 4

Dag 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28

7 filmovertrukne tabletter. Memantine Merz 20 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

En gang dagligt

Konsulter Deres læge angående fortsættelse af behandlingen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/025 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/799/026 28 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {number}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Memantine Merz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER TIL TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merz Pharmaceuticals GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
42 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

En gang dagligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/799/013 14 fillovertrukne tabletter
EU/1/02/799/014 14 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/015 42 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/016 56 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/017 98 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/019 14 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/020 28 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/021 42 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/022 56 fillovertrukne tabletter
EU/1/12/799/023 98 fillovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {number}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Memantine Merz 20 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL 42 TABLETTER SOM INTERMEDIÆR PAKNING / KOMPONENTERNE AF MULTIPAKNINGEN (EKSKLUSIV "BLUE BOX")

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 filmovertrukne tabletter
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

En gang dagligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/018 840 filmovertrukne tabletter (20 x 42)

EU/1/12/799/024 840 filmovertrukne tabletter (20 x 42)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Memantine Merz 20 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ETIKET PÅ MULTIPAKNINGEN (20 x 42 TABLETTER) PAKKET I FOLIE (INKLUSIV "BLUE BOX")

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning 840 (20 pakninger a 42) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

En gang dagligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/018 840 filmovertrukne tabletter (20 x 42)
EU/1/12/799/024 840 filmovertrukne tabletter (20 x 42)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER TIL TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 20 mg fillovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merz Pharmaceuticals GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. ANDET

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

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter Memantinhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Memantine Merz til Dem personligt. Lad derfor være med at give Memantine Merz til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Memantine Merz
3. Sådan skal De tage Memantine Merz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og y derligere oplysninger

1. Virkning og Anvendelse

Hvordan virker Memantine Merz?

Memantine Merz indeholder det aktive stof memantinhydrochlorid.

Memantine Merz tilhører gruppen af medicin kaldet antidemensmedicin (medicin til behandling af demens).

Hukommelsestab ved Alzheimers sygdom skyldes en forstyrrelse af signalstoffer i hjernen. Hjernen indeholder såkaldte NMDA-receptorer, der er involveret i overførslen af nervesignaler, som er vigtige for indlæring og hukommelse. Memantine Merz hører til en gruppe af medicin kaldet N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptor-antagonister. Memantine Merz indvirker på disse NMDA-receptorer og forbedrer overførslen af nervesignaler samt hukommelsen.

Hvad anvendes Memantine Merz til?

Memantine Merz anvendes til behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

2. Det skal de vide, før de begynder at tage Memantine Merz

Tag ikke Memantine Merz

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for memantinhydrochlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Memantine Merz tabletter (angivet i afsnit. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før De tager Memantine Merz.

- hvis De tidligere har haft epileptiske anfald
- hvis De for nylig har haft en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt), eller hvis De lider af dårligt hjerte eller ukontrolleret forhøjet blodtryk (hypertension).

I disse situationer bør behandlingen overvåges nøje, og den kliniske gavn af Memantine Merz skal regelmæssigt vurderes af Deres læge.

Hvis De har nedsat nyrefunktion (nyreproblemer), bør Deres læge nøje overvåge Deres nyrefunktion og om nødvendigt tilpasse memantin-dosis derefter.

Samtidig brug af medicin ved navn amantadin (til behandling af Parkinsons sygdom), ketamin (et middel, der anvendes til bedøvelse), dextromethorfan (anvendes generelt til behandling af hoste) og andre NMDA-antagonister bør undgås.

Børn og unge

Memantine Merz anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Memantine Merz

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

I særdeleshed kan Memantine Merz ændre virkningen af følgende medicin, og lægen kan derfor være nødt til at ændre doseringen:

- amantadin, ketamin, dextromethorfan
- dantrolen, baclofen
- cimetidin, ranitidin
- procainamid, quinidin, quinin
- nicotin
- hydrochlorothiazid (eller en hvilken som helst kombination med hydrochlorothiazid) (vanddrivende medicin)
- antikolinergika (stoffer, der generelt bruges til behandling af lidelser i bevægeapparatet eller tarmkramper)
- antikonvulsiva (stoffer, der bruges til at forebygge og afhjælpe krampeanfald)
- barbiturater (stoffer, der generelt bruges som sovemidler)
- dopaminerge agonister (stoffer såsom L-dopa, bromocriptin)
- neuroleptika (stoffer, der bruges til behandling af sindslidelser)
- orale antikoagulantia (blodfortyndende medicin)

Hvis De kommer på hospitalet, skal De sige til lægen, at De får Memantine Merz.

Brug af Memantine Merz sammen med mad og drikke

De bør informere Deres læge, hvis De for nylig har ændret eller har i sinde at ændre Deres kost væsentligt (f.eks. fra en normal kost til en streng vegetarisk kost), eller hvis De lider af tilstande med renal tubulær acidose (RTA, overskud af syredannende stoffer i blodet på grund af nedsat nyrefunktion) eller alvorlige infektioner i urinvejene (som urinen udskilles igennem), da Deres læge i så fald kan være nødt til at justere dosis af Deres medicin.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Gravidit

Memantine Merz bør normalt ikke bruges til gravide kvinder.

Amning

Kvinder, der tager Memantine Merz, bør ikke amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Deres læge vil give Dem besked på, om Deres sygdom tillader, at De uden risiko kan køre bil og betjene maskiner. Derudover kan Memantine Merz påvirke Deres reaktionsevne, så det ikke er hensigtsmæssigt at køre bil eller betjene maskiner.

Memantine Merz indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal de tage Memantine Merz

Tag altid Memantine Merz nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosering

Den anbefalede dosis af Memantine Merz til voksne og til ældre patienter er 20 mg en gang om dagen. For at mindske risikoen for bivirkninger opnås denne dosis gradvist ud fra følgende daglige behandlingsskema:

1. uge	En halv tablet à 10 mg
2. uge	En tablet à 10 mg
3. uge	Halvanden tablet à 10 mg
4. uge og derefter	To tabletter à 10 mg én gang dagligt

Den normale startdosis er en halv tablet en gang om dagen (1 x 5 mg) i den første uge. Denne øges til en tablet en gang om dagen (1 x 10 mg) i den anden uge og til 1 og en halv tablet en gang om dagen i den tredje uge. Fra og med den fjerde uge er den normale dosis 2 tabletter en gang om dagen (1 x 20 mg).

Dosis til patienter med nedsat nyrefunktion

Hvis De har nedsat nyrefunktion, afgør Deres læge, hvilken dosis der passer til Deres tilstand. I så fald bør Deres læge overvåge Deres nyrefunktion regelmæssigt.

Administration

Memantine Merz bør indtages gennem munden én gang dagligt. For at opnå størst mulig virkning af tabletterne bør de tages regelmæssigt hver dag på samme tidspunkt af dagen. Tabletterne bør synkes sammen med noget vand. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

Behandlingens varighed

Bliv ved med at tage Memantine Merz, så længe De har gavn af det. Deres læge bør regelmæssigt vurdere Deres behandling.

Hvis De har taget for meget Memantine Merz

- Generelt bør indtagelse af for meget Memantine Merz ikke være skadeligt for Dem. De kan opleve forøgede symptomer, som beskrevet i punkt 4 "Bivirkninger".
- Hvis De tager en stor overdosis af Memantine Merz, skal De søge læge, da De kan have behov for medicinsk behandling.

Hvis De har glemt at tage Memantine Merz

- Hvis De har glemt at tage Deres dosis af Memantine Merz, skal De vente og tage Deres næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Generelt er de observerede bivirkninger milde til moderate.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 brugere):

- Hovedpine, stærk søvnighed, forstoppelse, forhøjede værdier ved leverfunktionsprøver, svimmelhed, balanceforstyrrelser, kortåndethed, forhøjet blodtryk og overfølsomhed over for medicinen

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 brugere):

- Træthed, svampeinfektioner, forvirring, hallucinationer, opkastning, unormal gang, hjertesvigt og blodprop i en blodåre (vene)

Meget sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 brugere):

- Krampeanfald

Ikke kendte (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse (hepatitis) og psykotiske reaktioner

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Disse følger er blevet set hos patienter i behandling med Memantine Merz.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Memantine Merz efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteret efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Memantine Merz indeholder

Aktivt stof: Memantinhydrochlorid. Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid (svarende til 8,31 mg memantin).

Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica og magnesiumstearat, som alle findes i tablettens kerne; og hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E 171) og gul jernoxid (E 172), som alle findes i tablettens overtræk.

Memantine Merzs udseende og pakningsstørrelse

Memantine Merz filmovertrukne tabletter er bleggule til gule, ovale, filmovertrukne tabletter med deleker og præget "1-0" på den ene side og "M M" på den anden side.

Memantine Merz filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med 14 tabletter, 28 tabletter, 30 tabletter, 42 tabletter, 50 tabletter, 56 tabletter, 98 tabletter, 100 tabletter, 112 tabletter og multipakninger med 840 (20 x 42) tabletter, 980 (10 x 98) tabletter og 1.000 (20 x 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Memantine Merz, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0	Lietuva Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0
България Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503-0	Luxembourg/Luxemburg HANFF Global Health Solutions s.à r.l. 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 Tel: +49 (0)69 1503-0	Malta Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503-0
Deutschland Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0	Nederland Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0
Eesti Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0	Norge Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0
Ελλάδα Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0	Österreich Merz Pharma Austria GmbH Tel.: +43 1 865 88 95
España Merz Therapeutics Iberia, S.L.U. Tel. +34 91 117 89 17	Polska Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503-0
France Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0	Portugal Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +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
Tel: +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

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

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

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Memantine Merz 5 mg/pumpetryk, oral opløsning Memantinhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Memantine Merz til Dem personligt. Lad derfor være med at give Memantine Merz til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Memantine Merz
3. Sådan skal De tage Memantine Merz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og y derligere oplysninger

1. Virkning og Anvendelse

Hvordan virker Memantine Merz?

Memantine Merz indeholder det aktive stof memantinhydrochlorid.

Memantine Merz tilhører gruppen af medicin kaldet antidemensmedicin (medicin til behandling af demens).

Hukommelsestab ved Alzheimers sygdom skyldes en forstyrrelse af signalstoffer i hjernen. Hjernen indeholder såkaldte N-methyl-D-aspartat (NMDA-receptorer, der er involveret i overførslen af nervesignaler, som er vigtige for indlæring og hukommelse. Memantine Merz hører til en gruppe af medicin kaldet NMDA-receptor-antagonister. Memantine Merz indvirker på disse NMDA-receptorer og forbedrer overførslen af nervesignaler samt hukommelsen.

Hvad anvendes Memantine Merz til?

Memantine Merz anvendes til behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

2. Det skal de vide, før de begynder at tage Memantine Merz

Tag ikke Memantine Merz

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for memantinhydrochlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Memantine Merz oral opløsning (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Memantine Merz

- hvis De tidligere har haft epileptiske anfald
- hvis De for nylig har haft en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt), eller hvis De lider af dårligt hjerte eller ukontrolleret forhøjet blodtryk (hypertension).

I disse situationer bør behandlingen overvåges nøje, og den kliniske gavn af Memantine Merz skal regelmæssigt vurderes af Deres læge.

Hvis De har nedsat nyrefunktion (nyreproblemer), bør Deres læge nøje overvåge Deres nyrefunktion og om nødvendigt tilpasse memantin-dosis derefter.

Samtidig brug af medicin ved navn amantadin (til behandling af Parkinsons sygdom), ketamin (et middel, der anvendes til bedøvelse), dextromethorfan (anvendes generelt til behandling af hoste) og andre NMDA-antagonister bør undgås.

Børn og unge

Memantine Merz anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Memantine Merz

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

I særdeleshed kan Memantine Merz ændre virkningen af følgende medicin, og lægen kan derfor være nødt til at ændre doseringen:

- amantadin, ketamin, dextromethorphan
- dantrolen, baclofen
- cimetidin, ranitidin
- procainamid, quinidin, quinin, nicotin
- hydrochlorothiazid (eller en hvilken som helst kombination med hydrochlorothiazid) (vanddrivende medicin)
- antikolinergika (stoffer, der generelt bruges til behandling af lidelser i bevægeapparatet eller tarmkramper)
- antikonvulsiva (stoffer, der bruges til at forebygge og afhjælpe krampeanfald)
- barbiturater (stoffer, der generelt bruges som sovemidler)
- dopaminerge agonister (stoffer såsom levodopa, bromocriptin)
- neuroleptika (stoffer, der bruges til behandling af sindslidelser)
- orale antikoagulantia (blodfortyndende medicin)

Hvis De kommer på hospitalet, skal De sige til lægen, at De får Memantine Merz.

Brug af Memantine Merz sammen med mad og drikke

De bør informere Deres læge, hvis De for nylig har ændret eller har i sinde at ændre Deres kost væsentligt (f.eks. fra en normal kost til en streng vegetarisk kost), eller hvis De lider af tilstande med renal tubulær acidose (RTA, overskud af syredannende stoffer i blodet på grund af nedsat nyrefunktion) eller alvorlige infektioner i urinvejene (som urinen udskilles igennem), da Deres læge i så fald kan være nødt til at justere dosis af Deres medicin.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Gravidit

Memantine Merz bør normalt ikke bruges til gravide kvinder.

Amning

Kvinder, der tager Memantine Merz, bør ikke amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Deres læge vil give Dem besked på, om Deres sygdom tillader, at De uden risiko kan køre bil og betjene maskiner.

Derudover kan Memantine Merz påvirke Deres reaktionsevne, så det ikke er hensigtsmæssigt at køre bil eller betjene maskiner.

Memantine Merz indeholder sorbitol

. Dette lægemiddel indeholder 100 mg sorbitol pr. gram, svarende til 200 mg/4 tryk på pumpen. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis Deres læge har fortalt Dem, at De har intolerance over for nogle sukkerarter, eller hvis De er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal De tale med Deres læge, før De tager eller får dette lægemiddel.

Denne medicin indeholder også kalium, mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

3. Sådan skal de tage Memantine Merz

Tag altid Memantine Merz nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Dosering

Ét tryk på pumpen svarer til 5 mg memantinhydrochlorid.

Den anbefalede dosis af Memantine Merz til voksne og til ældre patienter er fire tryk på pumpen, hvilket svarer til 20 mg en gang om dagen.

For at mindske risikoen for bivirkninger opnås denne dosis gradvist ud fra følgende daglige behandlingsskema:

1. uge	1 tryk på pumpen
2. uge	2 tryk på pumpen
3. uge	3 tryk på pumpen
4. uge og derefter	4 tryk på pumpen

Den sædvanlige startdosis er 1 tryk på pumpen (1 x 5 mg) en gang dagligt i den første uge. Denne dosis øges til 2 tryk på pumpen en gang dagligt (1 x 10 mg) i den anden uge og til 3 tryk på pumpen (1 x 15 mg) en gang dagligt i den tredje uge. Fra den fjerde uge er den sædvanlige dosis 4 tryk på pumpen en gang dagligt (1 x 20 mg).

Dosis til patienter med nedsat nyrefunktion

Hvis De har nedsat nyrefunktion, afgør Deres læge, hvilken dosis der passer til Deres tilstand. I så fald bør Deres læge overvåge Deres nyrefunktion regelmæssigt.

Administration

Memantine Merz bør indtages gennem munden en gang pr. dag. For at opnå størst mulig virkning af medicinen bør de tages regelmæssigt hver dag på samme tidspunkt af dagen. Opløsningen skal tages med lidt vand. Opløsningen kan indtages uafhængigt af måltider.

Detaljerede instruktioner i tilberedning og håndtering af produktet findes sidst i denne brochure.

Behandlingens varighed

Bliv ved med at tage Memantine Merz, så længe De har gavn af det. Deres læge bør regelmæssigt vurdere Deres behandling.

Hvis De har taget for meget Memantine Merz

- generelt bør indtagelse af for meget Memantine Merz ikke være skadeligt for Dem. De kan opleve forøgede symptomer, som beskrevet i punkt 4 "Bivirkninger".
- hvis De tager en stor overdosis af Memantine Merz, skal De søge læge, da De kan have behov for medicinsk behandling.

Hvis De har glemt at tage Memantine Merz

- hvis De har glemt at tage Deres dosis af Memantine Merz, skal De vente og tage Deres næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- de må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Generelt er de observerede bivirkninger milde til moderate.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 brugere):

- hovedpine, stærk søvnighed, forstoppelse, forhøjede værdier ved leverfunktionsprøver, svimmelhed, balanceforstyrrelser kortåndethed, forhøjet blodtryk og overfølsomhed over for medicinen

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 brugere):

- Træthed, svampeinfektioner, forvirring, hallucinationer, opkastning, unormal gang, hjertesvigt og blodprop i en blodåre (vene)

Meget sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 brugere):

- Krampeanfald

Ikke kendte (hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndenværende data):

- Betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse (hepatitis) og psykotiske reaktioner

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Disse følger er blevet set hos patienter i behandling med Memantine Merz.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Memantine Merz efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Når flasken er anbrudt, skal indholdet anvendes inden for 3 måneder.

Når doseringspumpen er sat fast på flasken, må De kun opbevare og transportere flasken opretstående.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Memantine Merz indeholder

Aktivt stof: Memantinhydrochlorid.

Ét tryk på pumpen (ét tryk nedad) giver 0,5 ml opløsning, der indeholder 5 mg memantinhydrochlorid svarende til 4,16 mg memantin.

Øvrige indholdsstoffer: Kaliumsorbat, sorbitol (E 420) og rensset vand.

Memantine Merzs udseende og pakningsstørrelse

Memantine Merz oral opløsning er en klar, farveløs til let gullig opløsning.

Memantine Merz oral opløsning fås i flasker med 50 ml eller 100 ml og multipakninger med 500 ml (10 x 50 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Memantine Merz, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant. for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0	Lietuva Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0
България Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503-0	Luxembourg/Luxemburg HANFF Global Health Solutions s.à r.l. 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 Tel: +49 (0)69 1503-0	Malta Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503-0
Deutschland Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0	Nederland Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0
Eesti Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0	Norge Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503-0

Ελλάδα

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

España

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

France

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +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
Tel: +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

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

Österreich

Merz Pharma Austria GmbH
Tel.: +43 1 865 88 95

Polska

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

Portugal

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

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

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Vejledning i korrekt brug af pumpen

De må ikke drikke eller pumpe opløsningen ind i munden direkte fra flasken eller pumpen. Mål dosis op ved at pumpe dosis ud på en ske eller i et glas vand.

Tag skruelåget af flasken:

Låget skal drejes i retning mod uret, skru låget helt af og fjern det (fig. 1).

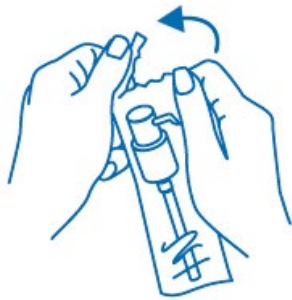
1.



Sæt doseringspumpen på flasken:

Tag doseringspumpen ud af plastikposen (fig. 2) og sæt den oven på flaskehalsen ved forsigtigt at stikke plastikslangen ned i flasken. Sæt doseringspumpen fast på flaskehalsen og drej den i retning med uret, indtil pumpen sidder helt fast på flasken (fig. 3). Doseringspumpen skal kun skrues fast på flasken én gang, inden den tages i brug, og skal efterfølgende ikke skrues af igen.

2.



3.



Hvordan virker doseringspumpen:

Doseringspumpen har to indstillingsmuligheder og er nem at dreje:

- mod uret for at åbne pumpen og
- med uret for lukke pumpen.

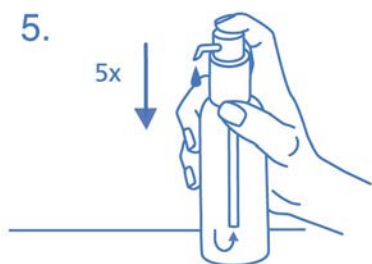
De må ikke trykke ned på doseringspumpen, når pumpen er lukket. De må kun pumpe opløsningen ud, når pumpen er åben. For at åbne pumpen skal De dreje pumpens top i pilens retning, indtil De ikke kan dreje den længere (ca. 1/8 omgang, fig. 4). Doseringspumpen er herefter klar til brug.

4.



Forberedelse af doseringspumpen:

Når De bruger doseringspumpen første gang, pumper den ikke den korrekte mængde oral opløsning ud. Derfor skal De klargøre pumpen (fylde den op) ved at trykke doseringspumpen helt ned fem gange i træk (fig. 5).



Den mængde opløsning, der således blev pumpet ud, skal De kassere. Næste gang De trykker doseringspumpen helt ned (dvs. når der trykkes én gang på pumpen), bliver den korrekte dosis pumpet ud (fig. 6).

6.



Korrekt brug af doseringspumpen:

Sæt flasken på en flad, vandret overflade, f.eks. på en bordplade, og brug kun pumpen, når den er opretstående. Hold et glas med lidt vand eller en ske under tudens åbning. Tryk ned på doseringspumpen med en fast, men stille og og rolig bevægelse – ikke for langsomt (fig. 7 og 8).

7.



8.



Slip doseringspumpen, som nu er klar til næste tryk.

Brug kun doseringspumpen med Memantine Merz opløsningen i den medfølgende flaske. De må ikke anvende doseringspumpen til andre væsker eller med andre beholdere. Hvis pumpen ikke virker ordentligt, skal De kontakte Deres læge eller apoteket. Luk doseringspumpen efter brug.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Memantine Merz
Memantine Merz 5 mg, filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 10 mg, filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 15 mg, filmovertrukne tabletter
Memantine Merz 20 mg, filmovertrukne tabletter
Memantinhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Memantine Merz til Dem personligt. Lad derfor være med at give Memantine Merz til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Memantine Merz
3. Sådan skal De tage Memantine Merz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvordan virker Memantine Merz?

Memantine Merz indeholder det aktive stof memantinhydrochlorid.

Memantine Merz tilhører gruppen af medicin kaldet antidemensmedicin (medicin til behandling af demens).

Hukommelsestab ved Alzheimers sygdom skyldes en forstyrrelse af signalstoffer i hjernen. Hjernen indeholder såkaldte NMDA-receptorer, der er involveret i overførslen af nervesignaler, som er vigtige for indlæring og hukommelse. Memantine Merz hører til en gruppe af medicin kaldet N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptor-antagonister. Memantine Merz indvirker på disse NMDA-receptorer og forbedrer overførslen af nervesignaler samt hukommelsen.

Hvad anvendes Memantine Merz til?

Memantine Merz anvendes til behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

2. Det skal de vide, før de begynder at tage Memantine Merz

Tag ikke Memantine Merz

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for memantinhydrochlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Memantine Merz tabletter (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Memantine Merz

- hvis De tidligere har haft epileptiske anfald
- hvis De for nylig har haft en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt), eller hvis De lider af dårligt hjerte eller ukontrolleret forhøjet blodtryk (hypertension).

I disse situationer bør behandlingen overvåges nøje, og den kliniske gavn af Memantine Merz skal regelmæssigt vurderes af Deres læge.

Hvis De har nedsat nyrefunktion (nyreproblemer), bør Deres læge nøje overvåge Deres nyrefunktion og om nødvendigt tilpasse memantin-dosis derefter.

Samtidig brug af medicin ved navn amantadin (til behandling af Parkinsons sygdom), ketamin (et middel, der anvendes til bedøvelse), dextromethorfan (anvendes generelt til behandling af hoste) og andre NMDA-antagonister bør undgås.

Børn og unge

Memantine Merz anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Memantine Merz

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

I særdeleshed kan Memantine Merz ændre virkningen af følgende medicin, og lægen kan derfor være nødt til at ændre doseringen:

- amantadin, ketamin, dextromethorfan
- dantrolen, baclofen
- cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinin, nicotin
- hydrochlorothiazid (eller en hvilken som helst kombination med hydrochlorothiazid) (vanddrivende medicin)
- antikolinergika (stoffer, der generelt bruges til behandling af lidelser i bevægeapparatet eller tarmkramper)
- antikongulsiva (stoffer, der bruges til at forebygge og afhjælpe krampeanfald)
- barbiturater (stoffer, der generelt bruges som sovemidler)
- dopaminerge agonister (stoffer såsom L-dopa, bromokriptin)
- neuroleptika (stoffer, der bruges til behandling af sindslidelser)
- orale antikoagulantia (blodfortyndende medicin)

Hvis De kommer på hospitalet, skal De sige til lægen, at De får Memantine Merz.

Brug af Memantine Merz sammen med mad og drikke

De bør informere Deres læge, hvis De for nylig har ændret eller har i sinde at ændre Deres kost væsentligt (f.eks. fra en normal kost til en streng vegetarisk kost), eller hvis De lider af tilstande med renal tubulær acidose (RTA, overskud af syredannende stoffer i blodet på grund af nedsat nyrefunktion) eller alvorlige infektioner i urinvejene (som urinen udskilles igennem), da Deres læge i så fald kan være nødt til at justere dosis af Deres medicin.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette

Gravidit

Memantine Merz bør normalt ikke bruges til gravide kvinder.

Amning

Kvinder, der tager Memantine Merz, bør ikke amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Deres læge vil give Dem besked på, om Deres sygdom tillader, at De uden risiko kan køre bil og betjene maskiner.

Derudover kan Memantine Merz påvirke Deres reaktionsevne, så det ikke er hensigtsmæssigt at køre bil eller betjene maskiner.

Memantine Merz indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal de tage Memantine Merz

Denne pakke er til den indledende behandling med Memantine Merz og må kun anvendes i begyndelsen af behandlingen med Memantine Merz.

Tag altid Memantine Merz nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Dosering

Den anbefalede dosis på 20 mg Memantine Merz dagligt opnås ved en gradvis øgning af Memantine Merz dosis i løbet af de første tre ugers behandling. Behandlingsskemaet er også angivet på behandlingspakken. Tag en tablet om dagen.

1. uge (dag 1-7):

Tag en 5 mg tablet én gang dagligt (hvid til gråligvid, oval-aflang) i 7 dage.

2. uge (dag 8-14):

Tag en 10 mg tablet én gang dagligt (bleggul til gul, oval) i 7 dage.

3. uge (dag 15-21):

Tag en 15 mg tablet én gang dagligt (gråligorange, oval-aflang) i 7 dage.

4. uge (dag 22-28):

Tag en 20 mg tablet én gang dagligt (grålig rød, oval-aflang) i 7 dage.

1. uge	En tablet à 5 mg
2. uge	En tablet à 10 mg
3. uge	En tablet à 15 mg
4. uge og derefter	En tablet à 20 mg én gang dagligt

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede dosis er 20 mg en gang dagligt.

Konsulter Deres læge angående fortsættelse af behandlingen.

Dosis til patienter med nedsat nyrefunktion

Hvis De har nedsat nyrefunktion, afgør Deres læge, hvilken dosis der passer til Deres tilstand. I så fald bør Deres læge overvåge Deres nyrefunktion regelmæssigt.

Administration

Memantine Merz bør indtages gennem munden én gang dagligt. For at opnå størst mulig virkning af tabletterne bør de tages regelmæssigt hver dag på samme tidspunkt af dagen. Tabletterne bør synkes sammen med noget vand. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

Behandlingens varighed

Bliv ved med at tage Memantine Merz, så længe De har gavn af det. Deres læge bør regelmæssigt vurdere Deres behandling.

Hvis De har taget for meget Memantine Merz

- Generelt bør indtagelse af for meget Memantine Merz ikke være skadeligt for Dem. De kan opleve forøgede symptomer, som beskrevet i punkt 4 "Bivirkninger".
- Hvis De tager en stor overdosis af Memantine Merz, skal De søge læge, da De kan have behov for medicinsk behandling.

Hvis De har glemt at tage Memantine Merz

- Hvis De har glemt at tage Deres dosis af Memantine Merz, skal De vente og tage Deres næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Generelt er de observerede bivirkninger milde til moderate.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 brugere):

- Hovedpine, stærk søvnighed, forstoppelse, forhøjede værdier ved leverfunktionsprøver, svimmelhed, balanceforstyrrelser, kortåndethed, forhøjet blodtryk og overfølsomhed over for medicinen

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 brugere):

- Træthed, svampeinfektioner, forvirring, hallucinationer, opkastning, unormal gang, hjertesvigt og blodprop i en blodåre (vene)

Meget sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 brugere):

- Krampeanfald

Ikke kendte (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse (hepatitis) og psykotiske reaktioner

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordstanker og selvmord. Disse følger er set hos patienter i behandling med Memantine Merz.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Memantine Merz efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteret efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Memantine Merz indeholder

Aktivt stof: Memantinhydrochlorid. Hver tablet indeholder 5/10/15/20 mg memantinhydrochlorid (svarende til 4,15/8,31/12,46/16,62mg memantin).

Øvrige indholdsstoffer for Memantine Merz 5/10/15 og 20 mg filmovertrukne tabletter er mikrokrySTALLINSK cellulose, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat, som alle findes i tablettens kerne, og hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E 171) og desuden for Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter er gul jernoxid (E 172) og for Memantine Merz 15 mg og Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter også gul og rød jernoxid (E 172), som alle findes i tablettens overtræk.

Memantine Merzs udseende og pakningsstørrelse

Memantine Merz 5 mg filmovertrukne tabletter er hvide til grålighvide, ovale-aflange tabletter præget med "5" på den ene side og "MEM" på den anden side.

Memantine Merz 10 mg filmovertrukne tabletter er bleggule til gule, ovale tabletter med delekærv og præget "1-0" på den ene side og "M M" på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store dele.

Memantine Merz 15 mg filmovertrukne tabletter er orange til gråligt orange, ovale-aflange tabletter præget med "15" på den ene side og "MEM" på den anden side.

Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter er svagt røde til gråligt røde, ovale-aflange tabletter præget med "20" på den ene side og "MEM" på den anden side.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Memantine Merz, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.
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
Tel: +49 (0)69 1503-0

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

France

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +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
Tel: +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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Merz Pharma Austria GmbH
Tel.: +43 1 865 88 95

Polska

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

Portugal

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

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

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter Memantinhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Memantine Merz til Dem personligt. Lad derfor være med at give Memantine Merz til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Memantine Merz
3. Sådan skal De tage Memantine Merz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og y derligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvordan virker Memantine Merz?

Memantine Merz indeholder det aktive stof memantinhydrochlorid.

Memantine Merz tilhører gruppen af medicin kaldet antidemensmedicin (medicin til behandling af demens).

Hukommelsestab ved Alzheimers sygdom skyldes en forstyrrelse af signalstoffer i hjernen. Hjernen indeholder såkaldte NMDA-receptorer, der er involveret i overførslen af nervesignaler, som er vigtige for indlæring og hukommelse. Memantine Merz hører til en gruppe af medicin kaldet N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptor-antagonister. Memantine Merz indvirker på disse NMDA-receptorer og forbedrer overførslen af nervesignaler samt hukommelsen.

Hvad anvendes Memantine Merz til?

Memantine Merz anvendes til behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

2. Det skal de vide, før de begynder at tage Memantine Merz

Tag ikke Memantine Merz

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for memantinhydrochlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Memantine Merz tabletter (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Memantine Merz

- hvis De tidligere har haft epileptiske anfald
- hvis De for nylig har haft en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt), eller hvis De lider af dårligt hjerte eller ukontrolleret forhøjet blodtryk (hypertension).

I disse situationer bør behandlingen overvåges nøje, og den kliniske gavn af Memantine Merz skal regelmæssigt vurderes af Deres læge.

Hvis De har nedsat nyrefunktion (nyreproblemer), bør Deres læge nøje overvåge Deres nyrefunktion og om nødvendigt tilpasse memantin-dosis derefter.

Samtidig brug af medicin ved navn amantadin (til behandling af Parkinsons sygdom), ketamin ((et middel, der anvendes til bedøvelse), dextromethorfan (anvendes generelt til behandling af hoste) og andre NMDA-antagonister bør undgås.

Børn og unge

Memantine Merz anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Memantine Merz

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

I særdeleshed kan Memantine Merz ændre virkningen af følgende medicin, og lægen kan derfor være nødt til at ændre doseringen:

- amantadin, ketamin, dextromethorfan
- dantrolen, baclofen
- cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinin, nicotin
- hydrochlorothiazid (eller en hvilken som helst kombination med hydrochlorothiazid) (vanddrivende medicin)
- antikolinergika (stoffer, der generelt bruges til behandling af lidelser i bevægeapparatet eller tarmkramper)
- antikonvulsiva (stoffer, der bruges til at forebygge og afhjælpe krampeanfald)
- barbiturater (stoffer, der generelt bruges som sovemidler)
- dopaminerge agonister (stoffer såsom L-dopa, bromocriptin)
- neuroleptika (stoffer, der bruges til behandling af sindslidelser)
- orale antikoagulantia (blodfortyndende medicin)

Hvis De kommer på hospitalet, skal De sige til lægen, at De får Memantine Merz.

Brug af Memantine Merz sammen med mad og drikke

De bør informere Deres læge, hvis De for nylig har ændret eller har i sinde at ændre Deres kost væsentligt (f.eks. fra en normal kost til en streng vegetarisk kost), eller hvis De lider af tilstande med renal tubulær acidose (RTA, overskud af syredannende stoffer i blodet på grund af nedsat nyrefunktion) eller alvorlige infektioner i urinvejene (som urinen udskilles igennem), da Deres læge i så fald kan være nødt til at justere dosis af Deres medicin.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette.

Graviditet

Memantine Merz bør normalt ikke bruges til gravide kvinder.

Amning

Kvinder, der tager Memantine Merz, bør ikke amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Deres læge vil give Dem besked på, om Deres sygdom tillader, at De uden risiko kan køre bil og betjene maskiner.

Desuden kan Memantine Merz påvirke Deres reaktionsevne, så det ikke er hensigtsmæssigt at køre bil eller betjene maskiner.

Memantine Merz indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal de tage Memantine Merz

Tag altid Memantine Merz nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Dosering

Den anbefalede dosis af Memantine Merz til voksne og til ældre patienter er 20 mg en gang om dagen.

For at mindske risikoen for bivirkninger opnås denne dosis gradvist ud fra følgende daglige behandlingsskema. Der er andre tabletstyrker tilgængelige, hvis der ønskes optitrering.

Den normale startdosis er en Memantine Merz 5 mg filmovertrukket tablet en gang om dagen. Denne dosis vil blive øget hver uge med 5 mg, indtil den anbefalede (vedligeholdelses-) dosis er nået. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg en gang dagligt, som nås i begyndelsen af den 4. uge.

Dosis til patienter med nedsat nyrefunktion

Hvis De har nedsat nyrefunktion, afgør Deres læge, hvilken dosis der passer til Deres tilstand. I så fald bør Deres læge overvåge Deres nyrefunktion regelmæssigt.

Administration

Memantine Merz bør indtages gennem munden én gang dagligt. For at opnå størst mulig virkning af tabletterne bør de tages regelmæssigt hver dag på samme tidspunkt af dagen. Tabletterne bør synkes sammen med noget vand. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

Behandlingens varighed

Bliv ved med at tage Memantine Merz, så længe De har gavn af det. Deres læge bør regelmæssigt vurdere Deres behandling.

Hvis De har taget for meget Memantine Merz

- Generelt bør indtagelse af for meget Memantine Merz ikke være skadeligt for Dem. De kan opleve forøgede symptomer, som beskrevet i punkt 4 "Bivirkninger".
- Hvis De tager en stor overdosis af Memantine Merz, skal De søge læge, da De kan have behov for medicinsk behandling.

Hvis De har glemt at tage Memantine Merz

- Hvis De har glemt at tage Deres dosis af Memantine Merz, skal De vente og tage Deres næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om. poteket.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Generelt er de observerede bivirkninger milde til moderate.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 brugere):

- Hovedpine, stærk søvnighed, forstoppelse, forhøjede værdier ved leverfunktionsprøver, svimmelhed, balanceforstyrrelser, kortåndethed, forhøjet blodtryk og overfølsomhed over for medicinen

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 brugere):

- Træthed, svampeinfektioner, forvirring, hallucinationer, opkastning, unormal gang, hjertesvigt

og blodprop i en blodåre (vene)

Meget sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 brugere):

- Krampeanfald

Ikke kendte (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse (hepatitis) og psykotiske reaktioner

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Disse følger er set hos patienter i behandling med Memantine Merz.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Memantine Merz efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteret efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Memantine Merz indeholder

Aktivt stof: Memantinhydrochlorid. Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid (svarende til 16,62 mg memantin).

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat, som alle findes i tablettens kerne, og hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E 171), gul og rød jernoxid (E 172), som alle findes i tablettens overtræk.

Memantine Merzs udseende og pakningsstørrelse

Memantine Merz 20 mg filmovertrukne tabletter er svagt røde til gråligrøde, ovale-aflange tabletter præget med "20" på den ene side og "MEM" på den anden side.

Memantine Merz filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med 14 tabletter, 28 tabletter, 42 tabletter, 56 tabletter eller 98 tabletter og multipakninger med 840 (20 x 42) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Memantine Merz, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.
Tél: +352 45 07 07-1

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Merz Pharma Austria GmbH
Tel.: +43 1 865 88 95

Polska

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

Portugal

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

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

Italia

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

Κύπρος

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

Latvija

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab

Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.