

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ebixa 10 mg tabletter , filmdrasjert

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

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Voksne

Dosetitrering

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

Uke 1 (dag 1-7)

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

Uke 2 (dag 8-14)

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

Uke 3 (dag 15-21)

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

Fra uke 4 og fremover

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

Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Barn og ungdom:

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

Ebixa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofil

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

Bivirkningstabell

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

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

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

¹ Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.

² Enkeltilfeller rapportert etter markedsføring.

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Symptomer:

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

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

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

Behandling:

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

Kliniske studier:

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom ("mini mental state examination" (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (observed Cases Analysis for the clinician's interview based impression of change (CIBIC-Plus): $p=0,025$; "Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

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

Distribusjon:

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

Biotransformasjon:

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

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

Eliminasjon:

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

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

Linearitet:

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold:

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne for 10/20 mg filmdrasjerte tabletter:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellose natrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering for 10/20 mg filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose
Makrogol 400
Titandioksid

I tillegg for 10 mg filmdrasjerte tabletter:

Jernoksid, gul

I tillegg for 20 mg filmdrasjerte tabletter:

Jernoksid, gul og rød

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ebixa 10 mg filmdrasjerte tabletter:

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

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

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

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

Ebixa 20 mg filmdrasjerte tabletter:

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

Multipakning inneholder 840 (20 x 42) filmdrasjerte tabletter.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/219/001-003
EU/1/02/219/007-012
EU/1/02/219/014-021
EU/1/02/219/023-035
EU/1/02/219/037-049

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 15. mai 2002

Dato for siste fornyelse: 15. mai 2007

10. OPPDATERINGSDATO

MM/YYYY

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Oral oppløsning.

Oppløsningen er klar og uten farge til lys gulaktig.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Voksne

Dosetitrering

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

Uke 1 (dag 1-7)

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

Uke 2 (dag 8-14)

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

Uke 3 (dag 15-21)

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

Fra uke 4 og fremover

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

Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Barn og ungdom:

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

Exiba inneholder sorbitol og kalium

Dette legemidlet inneholder 100 mg sorbitol i hvert gram, noe som tilsvarer 200 mg / 4 pumpetrykk. Pasienter med sjelden arvelig fruktose-intoleranse bør ikke bruke dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av memantin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer en mulig redusert intrauterin vekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn

doser for mennesker (se avsnitt 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Memantin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofil

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

Bivirkningstabell

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

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

ORGANKLASSESYSTEM	FREKVENNS	BIVIRKNING
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Soppinfeksjoner
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet for legemidlet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Somnolens
	Mindre vanlige	Forvirring
	Mindre vanlige	Hallusinasjoner ¹
	Ikke kjent	Psykotiske reaksjoner ²
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Balansesykdommer
	Mindre vanlige	Unormal gange
	Svært sjeldne	Anfall
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Venetrombose/tromboembolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspnø
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Forstoppelse
	Mindre vanlige	Oppkast

	Ikke kjent	Pankreatitt ²
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyede leverfunksjonsverdier
	Ikke kjent	Hepatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	Hodepine Tretthet

¹ Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.

² Enkeltilfeller rapportert etter markedsføring

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Symptomer

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

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

Kliniske studier

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom ("mini mental state examination" (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (observed Cases Analysis for the clinician's interview based impression of change (CIBIC-Plus): $p=0,025$; "Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Memantin elimineres på en monoeksponensiell måte med en terminal $t_{1/2}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige med normal nyrefunksjon er total clearance (Cl_{tot}) på inntil 170 ml/min/1,73 m², og deler av total renal clearance oppnås ved tubulær sekresjon.

Renal håndtering innebærer også tubulær reabsorpsjon, muligens mediert av katione transportproteiner. Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en

faktor på 7 til 9 (se avsnitt 4.4). Alkalisk urin kan være et resultat av drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler.

Linearitet

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kaliumsorbat
Sorbitol E420
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

1.



Montering av doseringspumpen på flasken:

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

2.



3.



Bruk av doseringspumpen:

Toppen av doseringspumpen har to stillinger og er lett å vri rundt – mot klokken (ulåst) og med klokken (låst). Ikke trykk på toppen når doseringspumpen er låst. Oppløsningen kan bare doseres når

doseringspumpen er ulåst. For å låse opp må toppen vris mot pilen, ca. 1/8 av en sirkel, inntil man kjenner motstand (figur 4).

4.

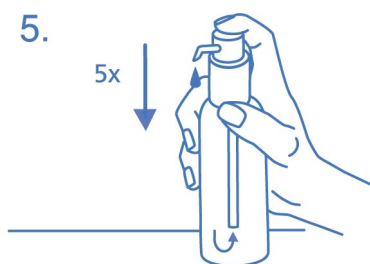


Doseringspumpen er nå klar til bruk.

Før doseringspumpen brukes første gang:

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

5.



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

6.



Riktig bruk av doseringspumpen

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

7.



8.



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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

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

10. OPPDATERINGSDATO

MM/YYYY

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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

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

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

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Voksne

Dosetitrering

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

Uke 1 (dag 1-7)

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

Uke 2 (dag 8-14)

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

Uke 3 (dag 15-21)

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

Uke 4 (dag 22-28)

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

Vedlikeholdsdose

Anbefalte vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Barn og ungdom

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

Ebixa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofil

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

Bivirkningstabell

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

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

ORGANKLASSESYSTEM	FREKVENS	BIVIRKNING
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Soppinfeksjoner
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet for legemidlet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Somnolens
	Mindre vanlige	Forvirring
	Mindre vanlige	Hallusinasjoner ¹
	Ikke kjent	Psykotiske reaksjoner ²
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Balansesykdommer
	Mindre vanlige	Unormal gange
	Svært sjeldne	Anfall
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Venetrombose/tromboembolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspnø
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Forstoppelse
	Mindre vanlige	Oppkast

	Ikke kjent	Pankreatitt ²
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyede leverfunksjonsverdier
	Ikke kjent	Hepatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	Hodepine Tretthet

¹ Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.

² Enkeltilfeller rapportert etter markedsføring.

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Symptomer

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

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

Kliniske studier

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom ("mini mental state examination" (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (observed Cases Analysis for the clinician's interview based impression of change (CIBIC-Plus): $p=0,025$; "Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Memantin elimineres på en monoeksponensiell måte med en terminal $t_{1/2}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige med normal nyrefunksjon er total clearance (Cl_{tot}) på inntil 170 ml/min/1,73 m², og deler av total renal clearance oppnås ved tubulær sekresjon.

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

Linearitet

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysskarmellosenatrium

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

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

Hyppromellose

Macrogol 400

Titandioksid

I tillegg for 10 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid, gul

I tillegg for 15 mg og 20 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid, gul og rød

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

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

10. OPPDATERINGSDATO

MM/YYYY

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

VEDLEGG II

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

A. PRODUSENT ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
DANMARK

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR ELLER KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR BLISTERPAKNINGEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert
Memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter
14 tabletter, filmdrasjerte.
28 tabletter, filmdrasjerte.
30 tabletter, filmdrasjerte.
42 tabletter, filmdrasjerte.
49 x 1 tabletter, filmdrasjerte.
50 tabletter, filmdrasjerte.
56 tabletter, filmdrasjerte.
56 x 1 tabletter, filmdrasjerte.
70 tabletter, filmdrasjerte.
84 tabletter, filmdrasjerte.
98 tabletter, filmdrasjerte.
98 x 1 tabletter, filmdrasjerte.
100 tabletter, filmdrasjerte.
100 x 1 tabletter, filmdrasjerte.
112 tabletter, filmdrasjerte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

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

Ebixa 10 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert
Memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

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

Ebixa 10 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert
Memantinhidroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

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

Ebixa 10 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERPAKNING FOR TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjert
Memantinhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr:

5. ANNET

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

ESKE OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 5 mg /pumpetrykk oral oppløsning
Memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral oppløsning.
50 ml.
100 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ebixa 5 mg/pumpestrykk oral oppløsning

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning
Memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning
Memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

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

Ebixa 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR 28 TABLETTER – STARTPAKNING – 4 UKERS BEHANDLINGSPLAN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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

Ta bare en tablett daglig

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

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

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

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

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:

SN:

NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert
Memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

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

Ebixa 20 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:

SN:

NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert
Memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ebixa 20 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert
Memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjert

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr:

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

Ebixa 20 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

BLISTER MED TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjert
Memantinhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM.ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.

5. ANNET

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ebixa 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Memantinhydroklorid

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Ebixa er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Ebixa

Bruk ikke Ebixa

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ebixa:

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

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

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

Hvis du lider av tilstander med renal tubulær acidose (RTA, et overskudd av syredannende stoffer i blodet på grunn av renal dysfunksjon (nedsatt nyrefunksjon)) eller alvorlige infeksjoner i urinveiene (strukturene som transporterer urin), kan legen din være nødt til å justere dosen av legemidlet.

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Ebixa:

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

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

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

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

Inntak av Ebixa sammen med mat og drikke

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

Graviditet og amming

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

Graviditet

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

Amming

Kvinner som tar Ebixa, bør ikke amme.

Kjøring og bruk av maskiner

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

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

Ebixa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Ebixa

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

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

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

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

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Inntak

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

Behandlingens varighet

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

Dersom du tar for mye av Ebixa

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

Dersom du har glemt å ta Ebixa

- Hvis du har glemt å ta en dose med Ebixa, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.

- Du må ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

Vanlige (påvirker en til ti av 100 brukere):

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

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

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

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

- Anfall

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Pankreatitt, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Ebixa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ebixa

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

- Hjelpstoffer i tablettkjernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellose natrium, kolloid, vannfri silika og magnesiumstearat; og i filmdrasjering: hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E 171) og jernoksid, gul (E 172)

Hvordan Ebixa ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og Tilvirker

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

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország
Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark
Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

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

Deutschland
Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Norge
H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Ελλάδα
Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

Österreich
Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4600 720

Portugal

Produtos Farmacêuticos - Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 00 45 900

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

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

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i MM/YYYY

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ebixa 5 mg/pumpestrykk oral oppløsning Memantinhydroklorid

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Ebixa er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Ebixa

Bruk ikke Ebixa

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ebixa:

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

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

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

Hvis du lider av tilstander med renal tubulær acidose (RTA, et overskudd av syredannende stoffer i blodet på grunn av renal dysfunksjon (nedsatt nyrefunksjon)) eller alvorlige infeksjoner i urinveiene (strukturene som transporterer urin), kan legen din være nødt til å justere dosen av legemidlet.

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Ebixa

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

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

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

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

Inntak av Ebixa sammen med mat og drikke

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

Graviditet og amming

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

Graviditet

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

Amming

Kvinner som tar Ebixa, bør ikke amme.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Ebixa inneholder sorbitol og kalium

Dette legemidlet inneholder 100 mg sorbitol for hvert gram, noe som tilsvarer 200 mg / 4 pumpetrykk. Sorbitol er en kilde til fruktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper, eller hvis du har blitt diagnostisert med arvelig fruktoseintoleranse (HFI), en sjelden genetisk sykdom der en person ikke er i stand til å bryte ned fruktose, bør du snakke med legen din før du tar eller får dette legemidlet. Legen din vil råde deg.

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

3. Hvordan du bruker Ebixa

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

Et pumpetrykk inneholder 5 mg memantinhydroklorid.

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

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

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

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Inntak

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

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

Behandlingens varighet

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

Dersom du tar for mye av Ebixa

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

Dersom du har glemt å ta Ebixa

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

Vanlige (påvirker en til 10 av 100 brukere):

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

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

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

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

- Anfall

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Pankreatitt, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Ebixa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ebixa

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

Andre innholdsstoffer er kaliumsorbat, sorbitol E420 og renset vann.

Hvordan Ebixa ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og Tilvirker

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

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország
Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark
Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

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

Deutschland
Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4600 720

Portugal

Produtos Farmacêuticos - Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 00 45 900

România

Swixx Biopharma S.R.L.
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

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

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i MM/YYYY

Andre informasjonskilder

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

Bruksanvisning for riktig bruk av pumpen

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

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

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

Fjern lokket fra flasken:

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

1.



Å montere doseringspumpen på flasken:

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

2.



3.



Hvordan doseringspumpen virker:

Toppen av doseringspumpen har to stillinger og er lett å vri

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

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

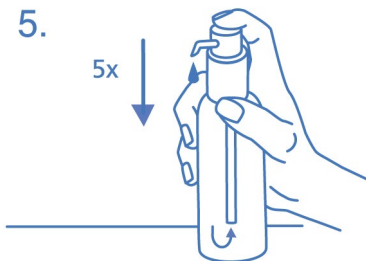
4.



Før doseringspumpen brukes første gang:

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

5.



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

6.



Riktig bruk av doseringspumpen:

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

7.



8.



Doseringspumpen kan nå slippes og er klar til neste pumpetrykk.

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Ebixa er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Ebixa

Bruk ikke Ebixa

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ebixa:

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

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

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

Hvis du lider av tilstander med renal tubulær acidose (RTA, et overskudd av syredannende stoffer i blodet på grunn av renal dysfunksjon (nedsatt nyrefunksjon)) eller alvorlige infeksjoner i urinveiene (strukturene som transporterer urin), kan legen din være nødt til å justere dosen av legemidlet.

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Ebixa

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

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

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

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

Inntak av Ebixa sammen med mat og drikke

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

Graviditet og amming

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

Graviditet

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

Amming

Kvinner som tar Ebixa, bør ikke amme.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Ebixa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Ebixa

Startpakningen med Ebixa skal kun brukes ved behandlingens begynnelse.

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

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

Uke 1 (dag 1-7):

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

Uke 2 (dag 8-14):

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

Uke 3 (dag 15-21):

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

Uke 4 (dag 22-28):

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

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

Vedlikeholdsdose

Anbefalt daglig dose er 20 mg én gang om dagen.

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

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Inntak

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

Behandlingens varighet

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

Dersom du tar for mye av Ebixa

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

Dersom du har glemt å ta Ebixa

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

Vanlige (påvirker en til 10 av 100 brukere):

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

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

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

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

- Anfall

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

- Pankreatitt, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i Appendix V*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ebixa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ebixa

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

Hvordan Ebixa ser ut og innholdet i pakningen

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

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

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

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

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen og Tilvirker

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

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

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 7979

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +420 242 434 222

Danmark

Lundbeck Pharma A/S

Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH

Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

España

Lundbeck España S.A.

Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS

Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited

Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.

Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.

Tél: +32 2 535 7979

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.

Tel.: +36 1 9206 570

Malta

H. Lundbeck A/S, Denmark

Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS

Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 4600 720

Portugal

Produtos Farmacêuticos - Unipessoal Lda.

Tel: +351 21 00 45 900

România

Swixx Biopharma S.R.L

Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab

Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB

Tel: +46 4069 98200

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i MM/YYYY

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ebixa 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Memantinhydroklorid

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Ebixa er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Ebixa

Bruk ikke Ebixa

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ebixa:

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

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

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

Hvis du lider av tilstander med renal tubulær acidose (RTA, et overskudd av syredannende stoffer i blodet på grunn av renal dysfunksjon (nedsatt nyrefunksjon)) eller alvorlige infeksjoner i urinveiene (strukturene som transporterer urin), kan legen din være nødt til å justere dosen av legemidlet.

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Ebixa

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

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

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

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

Inntak av Ebixa sammen med mat og drikke

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

Graviditet og amming

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

Graviditet

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

Amming

Kvinner som tar Ebixa, bør ikke amme.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Ebixa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Ebixa

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

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

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

For opp-titrering er andre tablettstyrker tilgjengelige.

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

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

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Inntak

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

Behandlingens varighet

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

Dersom du tar for mye av Ebixa

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

Dersom du har glemt å ta Ebixa

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

Vanlige (påvirker en til 10 av 100 brukere):

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

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

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

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

- Anfall

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

- Pankreatitt, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Ebixa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ebixa

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

Hvordan Ebixa ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og Tilvirker

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

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország
Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark
Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

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

Deutschland
Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Norge
H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4600 720

Portugal

Produtos Farmacêuticos - Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 00 45 900

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

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

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i MM/YYYY

Andre informasjonskilder

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