

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantine LEK 10 mg tabletter, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, oval filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden.

Tablettene kan deles i like doser.

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. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens inntak av det medisinske produktet. 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.

Dosering

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) daglig.

Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

Spesielle populasjoner

Eldre

På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig (to 10 mg 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 Memantine LEK anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Memantine LEK hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Memantine LEK er til oral bruk.

Memantine LEK bør administreres én gang om dagen og bør tas til samme tid hver dag. De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller deksstrometorfan bør unngås. Disse aktiv substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til det sentrale nervesystemet (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.

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 legemidlene 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 virkestoffer er kjemisk relaterte NMDA-antagonister. Det samme kan gjelde for ketamin og deksamfetamin (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 frivillige 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 finnes ingen kliniske data når det gjelder memantin og graviditet. 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 påvist bivirkninger av memantin i ikke-kliniske studier på mannlig og 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 Memantine LEK påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner i lett til moderat grad, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1,784 pasienter behandlet med memantin og 1,595 pasienter behandlet med placebo, var forekomst av bivirkninger med memantin den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i memantin-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%). Følgende bivirkninger, listet i tabellen, er observert i kliniske studier med memantin, og etter at produktet ble markedsført. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger oppført i tabellen nedenfor er observert i kliniske studier med memantin og etter markedsføring.

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 beregnes fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	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	Dyspné
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 hendelser rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin.

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 diaré).

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 overstimulering av sentralnervesystemet (CNS), 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. Dobbelt så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21% vs. 11%, $p<0.0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Daglige doser på 20 mg fører til steady-state plasmakonsentrasjoner av memantin fra 70 til 150 ng/ml (0,5 – 1 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-hydroksy-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 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

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellose natrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Titandioksid (E 171)
Talkum
Jernoksid, gul (E 172)

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)

Aluminium-PVC/PVDC blisterpakninger i esker inneholdende 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 og 112 filmdrasjert tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Hellas

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 april 2013
Dato for siste fornyelse: 08 januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantine LEK 20 mg tabletter, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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.

Blek rød, oval filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden.

Tabletten har delestreken men skal ikke deles.

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. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens inntak av det medisinske produktet. 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.

Dosering

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 på følgende måte. For opp-titrering er andre tablettstyrker tilgjengelig.

Uke 1 (dag 1-7):

Pasienten bør ta én 5 mg filmdrasjert tablett per dag i syv dager.

Uke 2 (dag 8-14):

Pasienten bør ta én 10 mg filmdrasjert tablett per dag i syv dager.

Uke 3 (dag 15-21):

Pasienten bør ta én 15 mg filmdrasjert tablett per dag i syv dager.

Fra uke 4 og fremover (dag 22-28):

Pasienten bør ta én 20 mg filmdrasjert tablett per dag i 7 dager.

Maksimal daglig dose er 20 mg per dag.

Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

Spesielle populasjoner

Eldre

På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig 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 Memantine LEK anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Memantine LEK hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Memantine LEK er til oral bruk.

Memantine LEK bør administreres én gang om dagen og bør tas til samme tid hver dag. De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et 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 deksametofan bør unngås. Disse aktiv substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til det sentrale nervesystemet (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.

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 legemidlene 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 virkestoffer er kjemisk relaterte NMDA-antagonister. Det samme kan gjelde for ketamin og deksametofan (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 frivillige 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 fra 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 påvist bivirkninger av memantin i ikke-kliniske studier på mannlig og 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 Memantine LEK påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner i lett til moderat grad, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1,784 pasienter behandlet med memantin og 1,595 pasienter behandlet med placebo, var forekomst av bivirkninger med memantin den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i memantin-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 memantin, 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 beregnes fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	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 Enkelttilfeller rapportert etter markedsføring.

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

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 overstimulering av sentralnervesystemet (CNS), 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 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-hydroksy-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 virkemidler 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

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellose natrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Macrogol 3350
Titandioksid (E 171)
Talkum
Jernoksid, gul (E 172)
Jernoksid, rød (E 172)

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)

Aluminium-PVC/PVDC blisterpakninger i esker inneholdende 28, 30, 42, 56, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Hellas

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008
EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010
EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 april 2013
Dato for siste fornyelse: 08 januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) 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. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Slovenia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture
Block No 5
EL-69300 Rodopi
Hellas

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Hellas

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (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 er gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontorert (The European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantine LEK 10 mg tabletter, filmdrasjert
memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
42 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget for 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

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Hellas
Tel.: +30 210 66 65 067

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/826 /001 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/826 /002 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/826 /003 42 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/826 /004 50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/826 /005 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/826 /006 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/826 /012 98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/826 /013 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/826 /014 112 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr:

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

Memantine LEK10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:

SN:

NN:

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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

BLISTERPAKNING FOR TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantine LEK 10 mg tabletter, filmdrasjert
memantinhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr:

5. ANNET

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

Memantine LEK 20 mg tabletter, filmdrasjert
memantinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

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

Tablett, filmdrasjert.
28 tabletter, filmdrasjert.
30 tabletter, filmdrasjert
42 tabletter, filmdrasjert.
56 tabletter, filmdrasjert.
98 tabletter, filmdrasjert.
100 tabletter, filmdrasjert.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

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

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Hellas
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/826 /007 28 tabletter, filmdrasjert
EU/1/13/826 /008 30 tabletter, filmdrasjert
EU/1/13/826 /009 42 tabletter, filmdrasjert
EU/1/13/826 /010 56 tabletter, filmdrasjert
EU/1/13/826 /011 98 tabletter, filmdrasjert
EU/1/13/826 /015 100 tabletter, filmdrasjert

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Memantine LEK 20 mg

**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

Memantine LEK 20 mg tabletter, filmdrasjert
memantinhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Memantine LEK 10 mg filmdrasjerte tabletter
Memantine LEK 20 mg filmdrasjerte tabletter
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 noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Memantine LEK er og hva det brukes mot

Hvordan virker Memantine LEK

Memantine LEK inneholder virkestoffet memantinhydroklorid.

Memantine LEK 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. Memantine LEK hører til en gruppe medisiner som kalles NMDA-reseptorantagonister. Memantine LEK virker på disse NMDA-reseptorene for å forbedre overføringen av nervesignaler og hukommelsen.

Hva brukes Memantine LEK for

Memantine LEK brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Memantine LEK

Bruk ikke Memantine LEK

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apoteket før du bruker Memantine LEK.

- 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 Memantine LEK må vurderes jevnlig av legen din.

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

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

Barn og ungdom

Memantine LEK bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Memantine LEK

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt eller kan andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Virkningene av spesielt følgende medisiner kan endres av Memantine LEK, 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 Memantine LEK.

Inntak av Memantine LEK sammen med mat og drikke

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

Graviditet og amming

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

Graviditet

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

Amming

Kvinner som tar Memantine LEK, 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 Memantine LEK påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

Memantine LEK 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 Memantine LEK

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

Dosering

Anbefalt dose av Memantine LEK for voksne og eldre pasienter er 20 mg en gang 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 eller en 20 mg tablett én gang daglig

Vanlig startdose er en halv tablett på 10 mg én gang om dagen (1 x 5 mg) i den første uken. Dette økes til en tablett på 10 mg én gang om dagen (1 x 10 mg) i den andre uken, og til 1 og en halv tablett på 10 mg én gang om dagen i den tredje uken. Fra den fjerde uken er den vanlige dosen 2 tabletter én gang daglig (1 x 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

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

Behandlingens varighet

Fortsett å ta Memantine LEK så lenge som du merker nytte av medisinen. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

Dersom du tar for mye av Memantine LEK

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

Dersom du har glemt å ta Memantine LEK

- Hvis du har glemt å ta en dose med Memantine LEK, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.
- Ikke ta dobbel 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 (kan ramme opp til 1 til 10 personer):

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

Mindre vanlige (kan ramme opp til 1 til 1000 personer):

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

Svært sjeldne (kan ramme opp til mindre enn 1 bruker av 10 000 personer):

- Anfall

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

- Bukspyttkjertelbetennelse, leverbetennelse (hepatitt) og psykotiske reaksjoner

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

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 Memantine LEK

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Memantine LEK

- Virkestoff er memantinhydroklorid.
Hver 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.
Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.
- Hjelpesoffer er:
Tablettkjernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellose natrium, kolloid, vannfri silika og magnesiumstearat.

10 mg:

Filmdrasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol 3350, talkum og gult jernoksid (E 172)

20 mg:

Filmdrasjering: Polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), macrogol 3350, gult jernoksid (E 172), talkum og rødt jernoksid (E 172)

Hvordan Memantine LEK ser ut og innholdet i pakningen

Memantine LEK 10 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale filmdrasjerte med delestrek på den ene siden. Tabletten kan deles i like doser.

Memantine LEK 20 mg filmdrasjerte tabletter er blek rød, oval filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden. Tabletten har delestrek men skal ikke deles

Memantine LEK 10 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i PVC / PVDC-aluminium blisterpakninger på 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 og 112 tabletter.

Memantine LEK 20 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i PVC / PVDC-aluminium blisterpakninger på 28, 30, 42, 56, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatesen

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Hellas

Tilvirker

Pharmathen S.A , 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Hellas

Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Hellas

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel.: +32 2 722 97 81

България

Sandoz d.d Representative office

Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: + +420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S

Tlf: + 45 6395 1000

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti

Sandoz d.d. Estonia

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Tel: + 32 2 722 97 81

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: + 36 1 430 2896

Malta

Cherubino LTD

Tel: + 356 21 343 270

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge

Sandoz A/S

Tel: + 372 6652405

Tlf: + 45 6395 1000

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceuticals Med SA
Τηλ: 800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-8194280

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: + 34 91 740 12 92

Polska

Lek S.A.
Tel.: + 48 /22/ 549 15 43, +48 /22/ 549 07 24

France

Sandoz
Tél: +33 1 49 64 48 21

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: + 351 21 196 40 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 386 1 580 3327

Ísland

Sandoz A/S
Sími: + 45 6395 1000

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizacna zlozka
Tel: + 421-2/48 200 600

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 96 54 3483

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 45 6395 1000

Κύπρος

P.T.Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: + 357 – 25372425

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Latvija

Sandoz d.d. representative office Latvia
Tel: + 371 6789 2006

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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