

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 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

Tabletter, filmdrasjert.

Lys gul til gul, oval filmdrasjert tablett med delestrek og "1-0" inngravert på den ene siden og "M M" inngravert på den andre siden.

Tablettene kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av 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 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.

#### *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.

#### *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 Merz anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

Memantine Merz er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data om sikkerhet og effekt.

#### Administrasjonsmåte

Memantine Merz bør administreres én gang per dag, og bør tas til samme tid hver dag. De filmdrasjerte tablettene kan tas uavhengig av måltider.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

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

Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller dekstrometorfan bør unngås. Disse 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 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 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 finnes ingen kliniske data når det gjelder memantin og graviditet. Dyrestudier indikerer en mulig redusert intrauterin vekst ved testdosnivå, 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 Merz 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 sikkerhetsprofil

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

### Bivirkningstabell

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).

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

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

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

### Linearitet

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

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk  
Krysskarmellose natrium  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Makrogol 400  
Titandioksid (E 171)  
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)**

Blisterpakningene inneholder enten 7, 10, 14 eller 20 tabletter per blisterstrip (Alu/PP). Det finnes pakningsstørrelser med 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100, 112 tabletter. Multipakninger med 840 (20 x 42), 980 (10 x 98) eller 1000 (20 x 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

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

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

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

EU/1/12/799/001/NO  
EU/1/12/799/002/NO  
EU/1/12/799/003/NO  
EU/1/12/799/004/NO  
EU/1/12/799/005/NO  
EU/1/12/799/006/NO  
EU/1/12/799/007/NO  
EU/1/12/799/008/NO  
EU/1/12/799/009/NO  
EU/1/12/799/010/NO  
EU/1/12/799/011/NO  
EU/1/12/799/012/NO

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

Dato for første godkjenning: 22 november 2012  
Dato for siste fornyelse: 13 juli 2017

### **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/ÅÅÅÅ

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g oppløsning inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.

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

Hjelpestoffer: Én ml oppløsning inneholder 100 mg sorbitol (E 420), 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 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 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.

#### *Voksne*

##### Dosetitrering

Maksimal daglig dose er 20 mg én 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) som tilsvarer ett pumpetrykk per dag i syv dager.

Uke 2 (dag 8-14):

Pasienten bør ta 1 ml oppløsning (10 mg) som tilsvarer to pumpetrykk per dag i syv dager.

Uke 3 (dag 15-21):

Pasienten bør ta 1,5 ml oppløsning (15 mg) som tilsvarer tre pumpetrykk per dag i syv dager.

Fra uke 4 og fremover:

Pasienten bør ta 2 ml oppløsning (20 mg) som tilsvarer fire pumpetrykk én gang per dag.

Vedlikeholdsdose:

Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg (2 ml oppløsning som tilsvarer fire pumpetrykk) per dag.

#### *Eldre*

På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig (2 ml oppløsning som tilsvarer 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 som tilsvarer 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 som tilsvarer 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 Memantine Merz anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

Memantine Merz er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data om sikkerhet og effekt.

#### Administrasjonsmåte

Memantine Merz tas 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 noen 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 deksmetorfan bør unngås. Disse substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til sentralnervesystemet (CNS)) kan derfor forekomme oftere eller være mer uttalte (se også avsnitt 4.5).

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

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

*Hjelpestoffer:* Oppløsningen inneholder sorbitol. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse (HFI) bør ikke ta 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 deksmetorfan (se også avsnitt 4.4). Det finnes én publisert rapport om en mulig risiko også for kombinasjonen memantin og fenytoin.
- Andre virkemidler 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 hydrokortiazid (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 virkemiddel-virkemiddel 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 monooxygenase, 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 Merz 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 sikkerhetsprofil

I kliniske forsøk studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1,784 pasienter som ble behandlet med Memantine Merz og 1,595 pasienter som ble behandlet med placebo, var insidensraten for forekomst av bivirkninger med Memantine Merz ikke forskjellig fra den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i Memantine Merz-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 Memantine Merz, og etter at produktet ble markedsført. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

#### Bivirkningstabell

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 fra tilgjengelige data).

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

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

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

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

### 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 diaré 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 virkemidlet, 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: 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. Dobbelt så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21 % vs. 11 %,  $p<0,0001$ ).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

I menneskekroppen finnes ca. 80 % av sirkulerende memantinrelatert materiale som modersubstansen. Hovedmetabolitter i mennesket er N-3,5-dimetyl-gludantan, en isomerisk blanding av 4- og 6-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 avsnitt 4.4). Alkalisk urin kan være et resultat av drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler.

### Linearitet

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

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en memantindose på 20 mg per dag tilsvarer CSF nivåene  $k_i$ -verdien ( $k_i$  = inhibisjonskonstant) til memantin, som er 0,5  $\mu$ 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 inkonsistens 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**

Kaliumsorbat  
Sorbitol (E 420)  
Vann, renset

### **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 er pålagt 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). Doseringpumpen trenges 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.

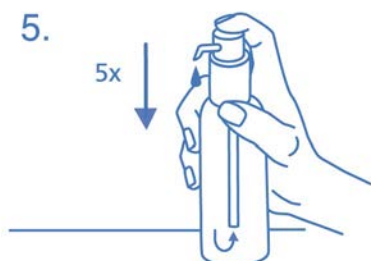


Doseringspumpen er nå klar til bruk.

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 ca. 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

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/799/027/NO  
EU/1/12/799/028/NO  
EU/1/12/799/029/NO

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 22 november 2012  
Dato for siste fornyelse: 13 juli 2017

## 10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 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 rektangulære, 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 "1-0" inngravert på den ene siden og "M M" inngravert på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

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

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av 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 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.

#### *Voksne*

##### Dosetitrering

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

Uke 1 (dag 1-7):

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

Uke 2 (dag 8-14):

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

Uke 3 (dag 15-21):

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

Uke 4 (dag 22-28):

Pasienten bør ta en 20 mg filmdrasjert tablett per dag (grå-rød, oval og rektangulær) 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 (20 mg 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 Merz anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

*Pediatrik populasjon*

Memantine Merz er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Memantine Merz bør administreres én gang per dag, og bør tas til samme tid hver dag. De filmdrasjerte tablettene kan tas uavhengig av måltider.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen 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 dekstrometorfan bør unngås. Disse 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 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 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 monooxygenase, 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 skiller ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme.

### Fertilitet

Det er ikke 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 Merz 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 sikkerhetsprofil

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

#### Bivirkningstabell

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).

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

administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Tretthet
-----------------------	----------------	----------

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

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

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

### 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: 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. Dobbel så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21 % vs. 11 %,  $p<0,0001$ ).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

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

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

### Linearitet

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

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

Det ble observert fosfolipidose i pulmonære makrofager pga. opphopning av memantin i lysosomer hos gnagere. Denne virkningen er kjent fra andre 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 for 5/10/15/20 mg filmdrasjerte tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Kolloidal vannfri silika  
Magnesiumstearat

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

Hypromellose  
Makrogol 400  
Titandioksid (E 171)

*I tillegg for 10 mg filmdrasjerte tablett:*  
Jernoksid, gul (E 172)

*I tillegg for 15 mg og 20 mg filmdrasjerte tablett:*  
Jernoksid gul og 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)**

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

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

EU/1/12/799/025/NO  
EU/1/12/799/026/NO

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

Dato for første tillatelse: 22 november 2012  
Dato for siste fornyelse: 13 juli 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/ÅÅÅÅ

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantine Merz 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

Tabletter, filmdrasjert.

Blekt røde til grå-røde, ovale-avlange med '20' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av 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 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.

#### *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:

Pasienten bør ta én 20 mg filmdrasjert tablett per dag.

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 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 Merz anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

Memantine Merz er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data om sikkerhet og effekt.

#### Administrasjonsmåte

Memantine Merz bør administreres én gang per dag, og bør tas til samme tid hver dag. De filmdrasjerte tablettene kan tas uavhengig av måltider.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen 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 krampeanfallet eller pasienter som er predisponert for epilepsi.

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

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

### Bivirkningstabell

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).

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

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

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

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

### 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: Andre midler mot demens, ATC-kode: N06DX01.

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

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

### Kliniske studier

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

En pivotal monoterapistudie med memantin i behandling av mild til moderat Alzheimers sykdom (MMSE totalskår ved baseline på 10-22) inkluderte 403 pasienter. Memantinbehandlede pasienter



viste en statistisk signifikant bedre effekt enn placebobehandlede pasienter på de primære endepunktene: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0.003$ ) og CIBIC-plus ( $p=0.004$ ) ved uke 24 last observation carried forward (LOCF). I en annen monoterapistudie ved mild til moderat Alzheimers sykdom ble 470 pasienter randomisert (MMSE totalskår ved baseline på 11-23). I den på 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 domener. Hos pasienter med samtidig forverring i alle tre domener viste resultatene en statistisk signifikant effekt av memantin i å forhindre forverring. Dobbelt så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21 % vs. 11 %,  $p<0.0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

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

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

### Linearitet

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

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

Det ble observert fosfolipidose i pulmonære makrofager pga. opphopning av memantin i lysosomer hos gnagere. Denne virkningen er kjent fra andre 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  
Talkum  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gul og 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)**

Blisterpakningene inneholder 14 filmdrasjerte tabletter per PVDC/PE/PVC/Al eller PP/Al-blistersstrip. Det finnes pakningsstørrelser med 14, 28, 42, 56, 98 filmdrasjerte tabletter. Multipakninger med 840 (20 x 42) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

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

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

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

EU/1/12/799/013/NO  
EU/1/12/799/014/NO  
EU/1/12/799/015/NO  
EU/1/12/799/016/NO  
EU/1/12/799/017/NO  
EU/1/12/799/018/NO  
EU/1/12/799/019/NO  
EU/1/12/799/020/NO  
EU/1/12/799/021/NO  
EU/1/12/799/022/NO  
EU/1/12/799/023/NO  
EU/1/12/799/024/NO

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

Dato for første godkjenning: 22 november 2012  
Dato for siste fornyelse: 13 juli 2017

### **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel 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(e) ansvarlig for batch release

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

## **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 legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

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

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i 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**

Memantine Merz 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)**

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

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/001/NO 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/01/218/002/NO 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/003/NO 30 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/004/NO 42 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/005/NO 50 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/006/NO 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/007/NO 98 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/008/NO 100 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/009/NO 112 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Memantine Merz 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 42, 50 OG 98 TABLETTER SOM OVERGANGSPAKNING / DEL AV FLERPAKNING (UTEN "BLUE BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Memantine Merz 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)**

42 filmdrasjerte tabletter  
Del av flerpakning, kan ikke selges separat.  
50 filmdrasjerte tabletter  
Del av flerpakning, kan ikke selges separat.  
98 filmdrasjerte tabletter  
Del av flerpakning, kan ikke selges separat.

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før 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**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/010/NO 840 filmdrasjerte tabletter (20 x 42)  
EU/1/12/799/011/NO 980 filmdrasjerte tabletter (10 x 98)  
EU/1/12/799/012/NO 1000 filmdrasjerte tabletter (20 x 50)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

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

Memantine Merz 10 mg tabletter

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

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

**YTRE EMBALLASJE PÅ FLERPAKNINGER (20 x 42 TABLETTER, 20 x 50 TABLETTER OG 10 x 98 TABLETTER) INNPAKKET I FOLIE (INKLUDERT "BLUE BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Memantine Merz 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)**

Flerpakning 840 (20 pakninger med 42) filmdrasjerte tabletter  
Flerpakning 980 (10 pakninger med 98) filmdrasjerte tabletter  
Flerpakning 1000 (20 pakninger med 50) filmdrasjerte tabletter

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før 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**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/010/NO 840 filmdrasjerte tabletter (20 x 42)  
EU/1/12/799/011/NO 980 filmdrasjerte tabletter (10 x 98)  
EU/1/12/799/012/NO 1000 filmdrasjerte tabletter (20 x 50)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

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

Memantine Merz 10 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merz Pharmaceutical GmbH

**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**

Memantine Merz 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 sorbitol (E420).  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

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

Oral oppløsning  
50 ml  
100 ml

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

Én gang daglig

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Brukes innen 3 måneder etter flasken er åpnet.

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/027/NO 50ml  
EU/1/12/799/029/NO 100 ml

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Memantine Merz 5 mg/pumpetrykk 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 50 ml FLASKE SOM MELLOMPAKNING/DEL AV FLERPAKNING (UTEN «BLUE BOX»)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Memantine Merz 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 sorbitol (E420).  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

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

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

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

Én gang daglig

**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**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/028/NO 500 ml (10 x 50 ml)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Memantine Merz 5 mg/pumpetrykk oppløsning

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

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

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

**MERKING PÅ YTTEREMBALLASJE TIL FLERPAKNING (10 x 50 ml) INNPAKKET I FOLIE (INKLUDERER «BLUE BOX»)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Memantine Merz 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 sorbitol (E420).  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

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

Flerpakning 500 ml bestående av 10 pakninger, hver inneholdende 1 flaske med 50 ml oral oppløsning.

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

Én gang daglig

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/028/NO 500 ml (10 x 50 ml)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**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 – PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING – 4 UKERS BEHANDLINGSPLAN**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

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

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

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

Hver pakning med 28 filmdrasjerte tabletter, for en 4 ukers behandlingsplan inneholder:

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

En tablett per dag

Uke 1

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

7 filmdrasjerte tabletter. Memantine Merz 5 mg

Uke 2

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

7 filmdrasjerte tabletter. Memantine Merz 10 mg

Uke 3

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

7 filmdrasjerte tabletter. Memantine Merz 15 mg

Uke 4

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

7 filmdrasjerte tabletter. Memantine Merz 20 mg

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

En gang per dag

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/025/NO 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/026/NO 28 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Memantine Merz 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:

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

**BLISTER MED TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

**5. ANNET**



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

**KARTONG MED BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Memantine Merz 20 mg tablett, 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)**

14 tablett, filmdrasjert  
28 tablett, filmdrasjert  
42 tablett, filmdrasjert  
56 tablett, filmdrasjert  
98 tablett, filmdrasjert

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

En gang per dag

**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**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/013/NO 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/014/NO 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/015/NO 42 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/016/NO 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/017/NO 98 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/019/NO 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/020/NO 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/021/NO 42 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/022/NO 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/799/023/NO 98 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

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

Memantine Merz 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 42 TABLETTER SOM MELLOMPAKNING/DEL AV FLERPAKNING  
(UTEN “BLUE BOX”)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Memantine Merz 20 mg filmdrasjerte 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)**

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

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

En gang per dag

**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**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/018/NO 840 filmdrasjerte tabletter (20 x 42)  
EU/1/12/799/024/NO 840 filmdrasjerte tabletter (20 x 42)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

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

Memantine Merz 20 mg tabletter

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

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

**MERKING PÅ YTTEREMBALLASJE TIL FLERPAKNING (20 X 42 TABLETTER)  
INNPAKKET I FOLIE (INKLUDERER "BLUE BOX")**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Memantine Merz 20 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

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

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,42 mg memantin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

Flerpakning 840 (20 pakninger med 42) filmdrasjerte tabletter

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

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

En gang per dag

**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**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/799/018/NO 840 filmdrasjerte tabletter (20 x 42)  
EU/1/12/799/024/NO 840 filmdrasjerte tabletter (20 x 42)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****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 Merz 20 mg tabletter, filmdrasjert  
Memantinhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr.

**5. ANNET**

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

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Memantine Merz 10 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 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 Memantine Merz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Memantine Merz
3. Hvordan du bruker Memantine Merz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Memantine Merz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Memantine Merz er og hva det brukes mot**

##### **Hvordan virker Memantine Merz**

Memantine Merz inneholder virkestoffet memantinhydroklorid.

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

##### **Hva brukes Memantine Merz for**

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Memantine Merz**

##### **Bruk ikke Memantine Merz**

Dersom du er allergisk (overfølsom) overfor memantinhydroklorid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

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

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Memantine Merz

- 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 Merz 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), dekstrometorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Memantine Merz**

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 Memantine Merz, 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 Memantine Merz.

### **Inntak av Memantine Merz sammen med mat og drikke**

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nyredysfunksjon (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 Merz, 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 Merz påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

### **Memantine Merz inneholder natrium**

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

## **3. Hvordan du bruker Memantine Merz**

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

## Dosering

Anbefalt dose av Memantine Merz 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 én gang daglig

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

Memantine Merz 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 Merz så lenge som du merker nytte av medisinen. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

## Dersom du tar for mye av Memantine Merz

- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Memantine Merz. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Memantine Merz, 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 Merz

- Hvis du har glemt å ta en dose med Memantine Merz, 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 noen 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 forekomme hos inntil 1 av 10 brukere):*

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

*Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere):*

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

*Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 brukere):*

- 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 Merz.

### **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 Merz**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdato 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 Memantine Merz**

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

Hjelpestoffer i tablettkjernen: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellose natrium, kolloid, vannfri silika og magnesiumstearat; og i filmdrasjering.

### **Hvordan Memantine Merz ser ut og innholdet i pakningen**

Memantine Merz filmdrasjerte tablett er lys gule til gule, ovale filmdrasjerte med delestrek og "1-0" inngravert på den ene siden og "M M" inngravert på den andre siden.

Memantine Merz filmdrasjerte tablett fås i blisterpakninger på 14 tablett, 28 tablett, 30 tablett, 42 tablett, 50 tablett, 56 tablett, 98 tablett, 100 tablett, 112 tablett. Multipakninger med 840 (20 x 42) tablett, 980 (10 x 98) tablett eller 1000 (20 x 50) tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100

D-60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

**Tilvirker**

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

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

<b>België/Belgique/Belgien</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Lietuva</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0
<b>България</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> HANFF Global Health Solutions s.à r.l. Tél: +352 45 07 07 - 1
<b>Česká republika</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Magyarország</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0
<b>Danmark</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Malta</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503 - 0
<b>Deutschland</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Nederland</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0
<b>Eesti</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Norge</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0
<b>Ελλάδα</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Österreich</b> Merz Pharma Austria GmbH Tel.: +43 1 865 88 95
<b>España</b> Merz Therapeutics Iberia, S.L.U. Tel. +34 91 117 89 17	<b>Polska</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503 - 0
<b>France</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Portugal</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel.: +49 (0)69 1503 - 0
<b>Hrvatska</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>România</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0
<b>Ireland</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0	<b>Slovenija</b> Merz Pharmaceuticals GmbH Tel: +49 (0)69 1503 - 0
<b>Ísland</b>	<b>Slovenská republika</b>

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ**

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

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Memantine Merz 5 mg/pumpetrykk oral oppløsning** Memantinhydroklorid

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg personlig. 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 Memantine Merz er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Memantine Merz
3. Hvordan du bruker Memantine Merz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Memantine Merz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Memantine Merz er og hva det brukes mot**

##### **Hvordan virker Memantine Merz**

Memantine Merz inneholder virkestoffet memantinhydroklorid.

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

##### **Hva brukes Memantine Merz for**

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Memantine Merz**

##### **Bruk ikke Memantine Merz**

Dersom du er allergisk (overfølsom) overfor memantinhydroklorid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

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

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Memantine Merz

- 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 Merz 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 for å fremkalle narkose), dekstretorfan (vanligvis mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Memantine Merz**

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 Memantine Merz, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

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

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

### **Inntak av Memantine Merz sammen med mat og drikke**

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

### **Graviditet og amming**

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

### **Graviditet**

Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

### **Amming**

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

### **Memantine Merz inneholder sorbitol**

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.



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

### 3. Hvordan du bruker Memantine Merz

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

#### Dosering

Et pumpetrykk inneholder 5 mg memantinhydroklorid.

Anbefalt dose av Memantine Merz for voksne og eldre pasienter er fire pumpetrykk som tilsvarer 20 mg én gang daglig.

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

uke 1	Ett pumpetrykk.
uke 2	To pumpetrykk.
uke 3	Tre pumpetrykk.
uke 4 og videre	Fire pumpetrykk.

Vanlig startdose er ett pumpetrykk (1 x 5 mg) én gang daglig i den første uken. Denne dosen økes i den andre uken til to pumpetrykk én gang daglig (1 x 10 mg) og i den tredje uken til tre pumpetrykk (1 x 15 mg) én gang daglig. Fra den fjerde uken er anbefalt dose fire pumpetrykk 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 Merz bør tas oralt én gang om dagen. For at medisinen skal virke hensiktsmessig, må du ta den jevnlig hver dag. Oppløsningen bør inntas 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 Memantine Merz så lenge som du merker nytte av medisinen. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

#### Dersom du tar for mye av Memantine Merz

- vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Memantine Merz. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- hvis du tar en stor overdose med Memantine Merz, 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 Merz

- hvis du har glemt å ta en dose med Memantine Merz, 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 noen 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 forekomme hos inntil 1 av 10 brukere):*

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

*Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere):*

- tretthet, soppinfeksjon, forvirring, hallusinasjoner, oppkast, unormal gange, hjertefeil og venøs blodpropp

*Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 brukere):*

- 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 Merz.

#### 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 Merz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på flaskeetiketten etter Utløpsdato. Utløpsdato 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 Memantine Merz

Virkestoff er memantinhydroklorid.

Hver doseringsenhet (et trykk på pumpen) gir 0,5 ml oppløsning inneholdende 5 mg memantinhydroklorid tilsvarende 4,16 mg memantin.

Hjelpestoffer er kaliumsorbat, sorbitol (E420) og rensset vann.

### **Hvordan Memantine Merz ser ut og innholdet i pakningen**

Memantine Merz oraloppløsning er en klar, fargeløs til lys gulaktig oppløsning.

Memantine Merz oral oppløsning fås i flasker på 50 ml, 100 ml eller en multipakning på 500 ml (10 x 50 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

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

**Bruksanvisning for riktig bruk av pumpen**

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).

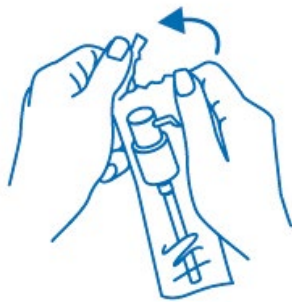
1.



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). Doseringpumpen trengs kun å skrues på før første gangs bruk og skal aldri fjernes.

2.



3.



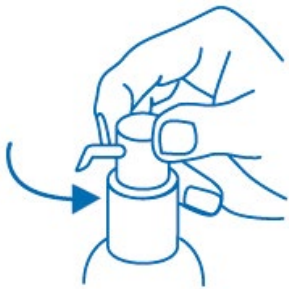
Hvordan doseringspumpen virker:

Toppen av doseringspumpen har to stillinger og er lett å vri:

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

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

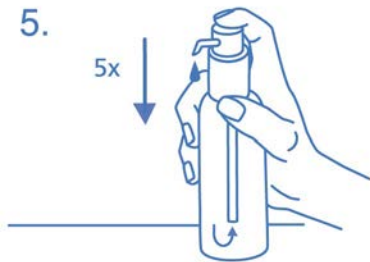
4.



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 Memantine Merz-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**

**Memantine Merz 5 mg filmdrasjerte tablett**  
**Memantine Merz 10 mg filmdrasjerte tablett**  
**Memantine Merz 15 mg filmdrasjerte tablett**  
**Memantine Merz 20 mg filmdrasjerte tablett**  
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 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 Memantine Merz er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Memantine Merz
3. Hvordan du bruker Memantine Merz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Memantine Merz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Memantine Merz er og hva det brukes mot**

#### **Hvordan virker Memantine Merz**

Memantine Merz inneholder virkestoffet memantinhydroklorid.

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

#### **Hva brukes Memantine Merz for**

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

### **2. Hva du må vite før du bruker Memantine Merz**

#### **Bruk ikke Memantine Merz**

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

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Memantine Merz

- 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 Merz 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), dekstrometorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Memantine Merz**

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 Memantine Merz, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

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

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

### **Inntak av Memantine Merz sammen med mat og drikke**

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nyredysfunksjon (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 Merz, 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 Merz påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

### **Memantine Merz inneholder natrium**

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

### 3. Hvordan du bruker Memantine Merz

Pakningen for innledende behandling med Memantine Merz skal kun brukes ved behandlingens begynnelse.

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

#### Dosering

Anbefalt behandlingsdose av 20 mg per dag oppnås ved en gradvis økning av Memantine Merz 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

Memantine Merz 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 Memantine Merz så lenge som du merker nytte av medisinen. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

#### Dersom du tar for mye av Memantine Merz

- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Memantine Merz. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Memantine Merz, 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 Merz

- Hvis du har glemt å ta en dose med Memantine Merz, 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 noen 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 forekomme hos inntil 1 av 10 brukere):*

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

*Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere):*

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

*Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 brukere):*

- 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 Merz.

#### 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 Merz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdato 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 Memantine Merz

Virkemidlet er memantinhydroklorid. Hver tablett inneholder 5/10/15/20 mg med memantinhydroklorid tilsvarende 4,15/8,31/12,46/16,42 mg memantin.

De andre ingrediensene for Memantine Merz 5/10/15 og 10 mg filmdrasjerte tabletter er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, alle i tablettkjernen; og hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E 171), og i tillegg, for Memantine Merz 10 mg filmdrasjerte tabletter jernoksid, gul (E 172) og for Memantine Merz 15 mg og Memantine Merz 20 mg filmdrasjerte tabletter, jernoksid gul og rød (E 172), alle i filmdrasjeringen.

### **Hvordan Memantine Merz ser ut og innholdet i pakningen**

Memantine Merz 5 mg filmdrasjerte tabletter kommer som hvite til off-white, oval-avlang med '5' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

Memantine Merz 10 mg filmdrasjerte tabletter kommer som lys gule til gule, ovale filmdrasjerte med delestrek og "1-0" inngravert på den ene siden og "M M" inngravert på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

Memantine Merz 15 mg filmdrasjerte tabletter kommer som oransje til grå-oransje, oval-avlang med '15' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

Memantine Merz 20 mg filmdrasjerte tabletter kommer som blek-røde til grå-røde, oval-avlang med '20' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

En pakning for innledende behandling inneholder 28 tabletter i 4 blisterremser med 7 tabletter med Memantine Merz 5 mg, 7 tabletter med Memantine Merz 10 mg, 7 tabletter med Memantine Merz 15 mg og 7 tabletter med 20 mg.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.**

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

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

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

#### **1. Hva Memantine Merz er og hva det brukes mot**

##### **Hvordan virker Memantine Merz**

Memantine Merz inneholder virkestoffet memantinhydroklorid.

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

##### **Hva brukes Memantine Merz for**

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Memantine Merz**

##### **Bruk ikke Memantine Merz**

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

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

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Memantine Merz

- 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 Merz 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), dekstrometorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Memantine Merz**

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 Memantine Merz, 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)
- dopaminergerge agonister (stoffer som L-dopa, bromokriptin)
- neuroleptika (stoffer som brukes i behandlingen av mentale lidelser)
- perorale antikoagulantia (stoffer som brukes for å hindre blodpropp)

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

### **Inntak av Memantine Merz sammen med mat og drikke**

Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nyredysfunksjon (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 Merz, 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 Merz påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

### **Memantine Merz inneholder natrium**

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

## **3. Hvordan du bruker Memantine Merz**

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

### **Dosering**

Anbefalt dose av Memantine Merz 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. For opp-titrering er andre tablettstyrker tilgjengelige.

Ved behandlingens begynnelse vil du starte med å ta Memantine Merz 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**

Memantine Merz 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 Memantine Merz så lenge som du merker nytte av medisinen. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

### **Dersom du tar for mye av Memantine Merz**

- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Memantine Merz. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Memantine Merz, 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 Merz**

- Hvis du har glemt å ta en dose med Memantine Merz, 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 noen 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 forekomme hos inntil 1 av 10 brukere):*

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

*Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere):*

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

*Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 brukere):*

- 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 Merz.

### **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 Merz**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdato 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 Memantine Merz**

Virkemidlet er memantinhydroklorid. Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg med memantinhydroklorid tilsvarende 16,42 mg memantin.

De andre ingrediensene mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellose natrium, kolloidal vannløs silisiumoksid, magnesiumstearat, alle i tablettkjernen; og hypromellose, macrogol 400, titandioksid (E 171), jernoksid gul og rød (E 172), alle i filmdrasjeringen.

### **Hvordan Memantine Merz ser ut og innholdet i pakningen**

Memantine Merz 20 mg filmdrasjerte tabletter kommer som blek-røde til grå-røde, oval-avlang med '20' inngravert på den ene siden, og 'MEM' inngravert på den andre siden.

Memantine Merz filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i blisterpakninger på 14 tabletter, 28 tabletter, 42 tabletter, 56 tabletter, 98 tabletter tabletter. Multipakninger med 840 (20 x 42) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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



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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503 - 0

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.**

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