

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Memantine LEK 10 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Gula, ovala filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

Dositrering

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

Vecka 1 (dag 1-7):

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

Vecka 2 (dag 8-14):

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

Vecka 3 (dag 15-21):

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

Från vecka 4 och framåt:

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

Underhållsdos

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Memantine LEK för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Memantine LEK är till oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med memantin samt efter introduktion på marknaden.

Biverkningar rankas enligt ett organsklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100 < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psykiska störningar	Vanliga	Somnolens
	Mindre vanliga	Konfusion
	Mindre vanliga	Hallucinationer ¹
	Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner ²
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Balanssjukdomar
	Mindre vanliga	Gångrubbning
	Mycket sällsynta	Kramper
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné

Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkning
	Ingen känd frekvens	Pankreatit ²
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Trötthet

¹ Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

² Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

Symtom

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

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Kliniska studier

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal $t_{1/2}$ på 60 till 100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance (Cl_{tot}) till 170 ml/min/1,73 m² och total njureclearance består delvis av tubulär utsöndring.

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

Linjäritet

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som k_i -värdet (k_i = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5 μmol i frontala cortex hos människa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/ PVC/PVDC blister placerade i en pappkartong innehållande 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 och 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004

EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 April 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 08 Januari 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Memantine LEK 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Blekröda, ovala filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan.

Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Vuxna

Dositrering

Den rekommenderade startdosen är 5 mg per dag. Dosen ökas stegvis under de första 4 veckorna av behandlingen tills den rekommenderade underhållsdosen uppnås, enligt följande:

Vecka 1 (dag 1-7):

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

Vecka 2 (dag 8-14):

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

Vecka 3 (dag 15-21):

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

Från vecka 4 och framåt (dag 22-28):

Patienten ska ta en 20 mg filmdragerad tablett en gång per dag i 7 dagar.

Den maximala dagliga dosen är 20 mg per dag.

Underhållsdos

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Memantine LEK för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Memantine LEK är till oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Inga biverkningar av memantin noterades vad gäller fertilitet hos män och kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med memantin samt efter introduktion på marknaden.

Biverkningar rankas enligt ett organsklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100 < 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psykiska störningar	Vanliga	Somnolens
	Mindre vanliga	Konfusion
	Mindre vanliga	Hallucinationer ¹
	Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner ²
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Balanssjukdomar
	Mindre vanliga	Gångrubbing
	Mycket sällsynta	Kramper
Hjärtat	Mindre vanlig	Hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné

Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkning
	Ingen känd frekvens	Pankreatit ²
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Trötthet

¹ Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

² Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

Symtom

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

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Kliniska studier

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Dagliga doser på 20 mg leder till steady-state-plasmakoncentrationer av memantin på 70 till 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) med stora interindividuella variationer. Vid dagliga doser på 5 till 30 mg, beräknades en

genomsnittlig kvot mellan cerebrospinalvätska (CSF) och serum på 0,52. Distributionsvolymen är omkring 10 l/kg. Ca 45 % memantin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

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

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

Eliminering

Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal $t_{1/2}$ på 60 till 100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance (Cl_{tot}) till 170 ml/min/1,73 m² och total njurclearance består delvis av tubulär utsöndring.

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

Linjäritet

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som k_i -värdet (k_i = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5 μmol i frontala cortex hos människa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talk
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/ PVC/PVDC blister placerade i en pappkartong innehållande 28, 30, 42, 56, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/826 /007

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 April 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 08 Januari 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR MED AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDANDE

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven på inlämnande av periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i listan över EU-referensdatum (EURD-lista) enligt artikel 107c.7 i direktiv 2001/83 / EG och eventuella senare uppdateringar som offentliggörs på Europeiska medicinsk webbplats.

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

- **Riskhanteringsplan**
Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNINGEN

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Memantine LEK 10 mg filmdragerade tabletter
memantinhydroklorid

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Memantine L&K 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Memantine LEK 10 mg filmdragerade tabletter
memantinhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNINGEN

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Memantine LEK 20 mg filmdragerade tabletter
memantinhydroklorid

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter.
28 filmdragerade tabletter.
30 filmdragerade tabletter.
42 filmdragerade tabletter.
56 filmdragerade tabletter.
98 filmdragerade tabletter.
100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning..

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/826 /007 28 filmdragerade tabletter
EU/1/13/826 /008 30 filmdragerade tabletter
EU/1/13/826 /009 42 filmdragerade tabletter
EU/1/13/826 /010 56 filmdragerade tabletter
EU/1/13/826 /011 98 filmdragerade tabletter
EU/1/13/826 /015100 filmdragerade tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Memantine LEK 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Memantine LEK 20 mg filmdragerade tabletter
memantinhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Memantine LEK 10 mg filmdragerade tabletter **Memantine LEK 20 mg filmdragerade tabletter** memantinhydroklorid

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Memantine LEK är och vad det används för

Hur Memantine LEK verkar

Memantine LEK innehåller den aktiva substansen memantinhydroklorid.

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

Vad Memantine LEK används för

Memantine LEK används för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Memantine LEK

Använd inte Memantine LEK

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Memantine LEK:

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

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

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

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

Barn och ungdomar

Memantine LEK rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Memantine LEK

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar läkemedel, även receptfria sådana.

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

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

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

Memantine LEK med mat och dryck

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

Graviditet och amning

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

Graviditet

Användning av memantin hos gravida kvinnor rekommenderas inte.

Amning

Kvinnor som tar Memantine LEK ska inte amma.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Memantine LEK innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Memantine LEK

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

Dos

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

vecka 1	en halv 10 mg tablett
vecka 2	en 10 mg tablett
vecka 3	en och en halv 10 mg tabletter
vecka 4 och därefter	två 10 mg tabletter eller en 20 mg tablett en gång om dagen

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

Dos hos patienter med nedsatt njurfunktion

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

Administration

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

Behandlingstid

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

Om du har tagit för stor mängd av Memantine LEK

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

Om du har glömt att ta Memantine LEK

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

I allmänhet är de observerade biverkningarna lindriga till måttliga.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

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

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

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

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- Kramper

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):

- Bukspottskörtelinflammation, leverinflammation (hepatit) och psykotiska reaktioner

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Memantine LEK ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är memantinhydroklorid.
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.

10 mg:

Tablettdragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), talk, makrogol 3350 och gul järnoxid (E172)

20 mg:

Tablettodragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), talk, makrogol 3350, gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Memantine LEK 10 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala med brytskåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Memantine LEK 20 mg filmdragerade tabletter är blekröda, ovala med brytskåra på ena sidan. Skåran är inte avsedd för delning av tabletten

Memantine LEK 10 mg filmdragerade tabletter finns som PVC/PVDC–Aluminium blisterförpackningar om 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 och 112 tabletter.

Memantine LEK 20 mg filmdragerade tabletter finns som PVC/PVDC–Aluminium blisterförpackningar om 28, 30, 42, 56, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Tel: + 32 2 722 97 81

България

Sandoz d.d Representative office

Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: + 36 1 430 2896

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: + +420 225 775 111

Malta

Cherubino LTD

Tel: + 356 21 343 270

Danmark

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 31 (0)36 5241600

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 08024 902-4513

Norge

Sandoz A/S

Tlf: + 45 6395 1000

Eesti

Sandoz d.d. Estonia

Tel: + 372 6652405

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: + 43 5338 200

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz
Tel: + 33 1 49 64 48 21

Hrvatska

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

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

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

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačna zložka
Tel: + 421-2/48 200 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 370 5 2636 037

Denna bipacksedel ändrades senast

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