

20. september 2016

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Memantinhydrochlorid "DOC Generici", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28397

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Memantinhydrochlorid "DOC Generici"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Memantinhydrochlorid "DOC Generici" 10 mg filmovertrukne tabletter:

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

Memantinhydrochlorid "DOC Generici" 20 mg filmovertrukne tabletter:

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

Hjælpestof(fer) med kendt virkning:

Memantinhydrochlorid "DOC Generici" 10 mg filmovertrukne tabletter:

Hver tablet indeholder 0,945 mg laktosemonohydrat.

Memantinhydrochlorid "DOC Generici" 20 mg filmovertrukne tabletter:

Hver tablet indeholder 2,009 mg laktosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

10 mg tabletterne er hvide, kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der måler 9,8 mm x 4,9 mm. Teksten “M10" er indgraveret på den rillede side af tabletten. Tabletten kan deles i to lige store doser.

20 mg tabletterne er mørkepink, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der måler 12,6 mm x 7 mm. Teksten “M20" er indgraveret på den ene side af tabletten.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

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

 Memantinhydrochlorid “DOC Generici" bør indtages én gang daglig på samme tidspunkt af dagen. De filmovertrukne tabeller kan indtages uafhængigt af måltider.

 *Voksne:*

 Dosistitrering:

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

Uge 1 (dag 1-7):

Patienten bør tage en halv filmovertrukket 10 mg-tablet (5 mg) daglig i 7 dage.

Uge 2 (dag 8-14):

Patienten bør tage 10 mg daglig i 7 dage.

Uge 3 (dag 15-21):

Patienten bør tage halvanden filmovertrukket 10 mg-tablet (15 mg) daglig i 7 dage.

Fra 4. uge:

Patienten bør tage 20 mg daglig.

Vedligeholdelsesdosis:

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg daglig.

*Ældre:* På baggrund af de kliniske studier er den anbefalede dosis til patienter over 65 år 20 mg pr. dag som beskrevet ovenfor.

*Pædiatrisk population:* Memantin bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

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

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

Administration

Memantinhydrochlorid "DOC Generici" bør indtages én gang daglig på samme tidspunkt af dagen. De filmovertrukne tabletter kan indtages uafhængigt af måltider.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

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

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

 Patienter med sjældne arvelige lidelser såsom galactoseintolerans, Lapp lactase mangel eller glucose-galactose malabsorption må ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

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

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

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

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

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

Amning

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

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Moderat til svær Alzheimers sygdom nedsætter normalt evnen til at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner. Derudover har memantin mindre til moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvorfor ambulante patienter skal gøres opmærksom på at være særlig forsigtige.

**4.8 Bivirkninger**

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

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

 Følgende bivirkninger er inddelt på baggrund af et system opdelt i organklasser ved brug af følgende betegnelser: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | Svampeinfektioner |
| Immunsystemet | Almindelig | Lægemiddelhypersensitivitet  |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Døsighed |
|  | Ikke almindelig | Forvirring |
|  | Ikke almindelig | Hallucinationer1 |
|  | Ikke kendt | Psykotiske reaktioner2 |
| Nervesystemet | Almindelig | Svimmelhed |
|  | Almindelig | Balanceforstyrrelser  |
|  | Ikke almindelig | Unormal gang  |
|  | Meget sjælden | Krampeanfald |
| Hjerte | Ikke almindelig | Hjertesvigt |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypertension |
|  | Ikke almindelig | Venetrombose/tromboembolisme (blodpropper) |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Forstoppelse |
|  | Ikke almindelig | Opkastning |
|  | Ikke kendt | Betændelse i bugspytkirtlen2 |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Forhøjet leverfunktionstest  |
|  | Ikke kendt | Hepatitis |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Hovedpine |
|  | Ikke almindelig | Udmattelse |

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

2Enkeltstående tilfælde rapporteret efter markedsføringen.

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

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

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

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

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

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

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

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: N 06 DX 01. Andre antidemenspræparater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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

 *Kliniske studier:* I en væsentlig monoterapiundersøgelse med en patientpopulation, der led af moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet mini mental state examination (MMSE) score ved baseline på 3-14), indgik i alt 252 ambulante patienter. Undersøgelsen viste, at behandlingen med memantin havde positiv virkning sammenlignet med behandlingen med placebo i 6 måneder (vurdering foretaget af en uvildig læge baseret på klinisk interview med patienten og omsorgspersonen (CIBIC-plus): p=0,025; Alzheimers sygdom ringanalyse – almindelige daglige aktiviteter (ADCS-ADLsev): p=0,003; severe impairment battery (SIB): p=0,002).

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

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 *Absorption:*

 Memantin har en absolut biotilgængelighed på ca. 100%. Tmax er mellem 3 og 8 timer.

 Der er ikke noget, der tyder på, at føde påvirker absorptionen af memantin.

 *Fordeling:*

Daglige doser på 20 mg giver steady-state-plasmakoncentrationer for memantin på mellem 70 og 150 ng/ml (0,5 - 1 µmol) med store interindividuelle variationer. Ved indgivelse af daglige doser på 5 til 30 mg udregnedes en gennemsnitlig cerebrospinalvæske (CSV)/serumværdi på 0,52. Distributionsvoluminet er ca. 10 L/kg. Ca. 45% af memantin er bundet til plasma-proteiner.

 *Biotransformation:*

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

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

 *Elimination:*

 Memantin har en monoeksponentiel elimination med en terminal t½ på 60 til 100 timer. I forsøgspersoner med normal nyrefunktion svarer den samlede clearance (Cltot) til 170 ml/min/1,73 m², og en del af den samlede renale clearance opnås ved hjælp af tubulær sekretion.

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

 *Dosislinearitet:*

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

 *Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold:*

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon Type A talkum

Magnesiumstearat

*Tabletovertræk for 10 mg filmovertrukne tabletter:*

*Opadry II White 33G28435:*

Hypromellose 6cP

Titaniumdioxid (E171)

Laktosemonohydrat

Macrogol 3350

Triacetin

*Tabletovertræk for 20 mg filmovertrukne tabletter:*

*Opadry II Pink 33G240000:*

Hypromellose 6cP

Titaniumdioxid (E171)

Laktosemonohydrat

Macrogol 3350

Triacetin

Jernoxid rød og gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares over 25°C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Blister (PVC/PVDC-al-folie).

 *Pakningsstørrelser:*

 Blisterpakninger: 28 og 56 filmovertrukne tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 DOC Generici Srl

 Via Turati Filippo 40

 20121 Milano

 Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 10 mg: 50851

 20 mg: 50853

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 19. september 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 20. september 2016