1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebixa 5 mg/Pumpenhub, Lösung zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mit jedem Pumpenhub werden 0,5 ml der Lösung abgegeben, die 5 mg Memantinhydrochlorid, entsprechend 4,16 mg Memantin, enthalten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder Milliliter der Lösung enthält 100 mg Sorbitol (E 420) und 0,5 mg Kalium, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.
Die Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch einen Arzt erfolgen, der über Erfahrungen in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Demenz verfügt.

Dosierung
Mit der Therapie sollte nur begonnen werden, wenn eine Betreuungsperson zur Verfügung steht, die die Einnahme des Arzneimittels durch den Patienten regelmäßig überwacht. Die Diagnose sollte anhand der aktuellen Richtlinien erfolgen. Die Verträglichkeit und Dosierung von Memantin sollten regelmäßig überprüft werden, vorzugsweise während der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung. Danach sollten der therapeutische Nutzen von Memantin und die Verträglichkeit der Behandlung für den Patienten regelmäßig gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien überprüft werden. Die Erhaltungstherapie kann so lange fortgesetzt werden, wie ein therapeutischer Nutzen für den Patienten existiert und der Patient die Behandlung mit Memantine verträgt. Die Beendigung der Behandlung mit Memantin sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine therapeutische Wirkung nicht mehr erkennbar ist oder der Patient die Behandlung nicht verträgt.

Erwachsene

Dosistitration
Die tägliche Höchstdosis beträgt 20 mg einmal täglich. Um das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu reduzieren, wird die Erhaltungsdosis durch wöchentliche Steigerung der Dosis um 5 mg während der ersten 3 Behandlungswochen wie folgt erreicht:

1. Woche (1.-7. Tag)
Tägliche Einnahme von 0,5 ml Lösung (5 mg) entsprechend einem Pumpenhub über 7 Tage.

2. Woche (8.-14. Tag)
Tägliche Einnahme von 1 ml Lösung (10 mg) entsprechend zwei Pumpenhüben über 7 Tage.

3. Woche (15.-21. Tag)
Tägliche Einnahme von 1,5 ml Lösung (15 mg) entsprechend drei Pumpenhüben über 7 Tage.

Ab der 4. Woche
Einnahme von 2 ml Lösung (20 mg) entsprechend vier Pumpenhüben einmal täglich.

Erhaltungsdosis
Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 20 mg pro Tag.

Ältere Patienten
Die auf der Basis klinischer Studien empfohlene Dosis für Patienten über 65 Jahre beträgt 20 mg täglich (2 ml Lösung, entsprechend vier Pumpenhüben), wie oben beschrieben.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) sollte die tägliche Dosis 10 mg (1 ml Lösung, entsprechend zwei Pumpenhüben) betragen. Bei guter Verträglichkeit über mindestens 7 Tage kann die Dosis auf 20 mg pro Tag entsprechend dem Standardtitrationsschema erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5–29 ml/min) sollte die Dosis 10 mg (1 ml Lösung, entsprechend zwei Pumpenhüben) pro Tag betragen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A und Child-Pugh B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sind keine Daten bezüglich der Anwendung von Memantin verfügbar. Die Anwendung von Ebixa wird bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Ebixa sollte einmal täglich und jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Lösung kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Lösung darf nicht direkt aus der Flasche oder Pumpe in den Mund verabreicht werden, sondern sollte mithilfe der Pumpe auf einen Löffel oder in ein Glas Wasser dosiert werden.

Genaue Anweisungen zur Vorbereitung und Handhabung des Produktes sind in Abschnitt 6.6 aufgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Epilepsie, Krämpfen in der Anamnese oder bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Epilepsie.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten, wie Amantadin, Ketamin oder Dextromethorphan sollte vermieden werden. Diese Verbindungen wirken am gleichen Rezeptorsystem wie Memantin. Daher können unerwünschte (hauptsächlich das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffende) Arzneimittelwirkungen häufiger oder in stärkerer Ausprägung auftreten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Einige Faktoren, die zu einem Anstieg des pH-Werts im Urin führen können (siehe Abschnitt 5.2 „Elimination“), machen u. U. eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten erforderlich. Zu diesen Faktoren gehören eine grundlegende Umstellung der Ernährung, z. B. von fleischhaltiger auf vegetarische Kost oder die massive Einnahme von Mitteln zur Neutralisierung der Magensäure. Darüber hinaus kann ein erhöhter pH-Wert auch durch eine renale tubuläre Azidose (RTA) oder schwere Infektionen des Harntrakts mit *Proteus-Bakterien* verursacht werden.

In den meisten klinischen Studien waren Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) oder unkontrolliertem Bluthochdruck ausgeschlossen. Demzufolge liegen für Patienten mit diesen Beschwerden nur begrenzte Daten vor, sie müssen daher engmaschig überwacht werden.

Ebixa enthält Sorbitol und Kalium

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Sorbitol pro Gramm entsprechend 200 mg/4 Pumpenhübe. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält zudem weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der pharmakologischen Effekte und des Wirkmechanismus von Memantin können die folgenden Wechselwirkungen auftreten:

- Die Wirkungsweise hat zur Folge, dass die Wirkungen von L-Dopa, dopaminergen Agonisten und Anticholinergika bei gleichzeitiger Behandlung mit NMDA-Antagonisten, wie Memantin, möglicherweise verstärkt werden. Die Wirkungen von Barbituraten und Neuroleptika können abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Memantin und den Spasmolytika Dantrolen oder Baclofen kann zu einer Änderung in der Wirkung dieser Arzneimittel führen, wodurch ggf. eine Anpassung der Dosierung erforderlich wird.
- Die gleichzeitige Anwendung von Memantin und Amantadin sollte vermieden werden, da diese das Risiko einer pharmakotoxischen Psychose birgt. Beide Verbindungen sind chemisch verwandte NMDA-Antagonisten. Dasselbe kann auch auf Ketamin und Dextromethorphan

zutreffen (siehe auch Abschnitt 4.4). Ein veröffentlichter Fallbericht weist auch auf eine mögliche Gefahr bei der Kombination von Memantin und Phenytoin hin.

- Bei anderen Wirkstoffen, wie Cimetidin, Ranitidin, Procainamid, Chinidin, Chinin und Nicotin, die das gleiche renale Kationen-Transportsystem wie Amantadin benutzen, besteht ebenfalls die Möglichkeit der Wechselwirkung mit Memantin und dadurch die potenzielle Gefahr eines erhöhten Plasmaspiegels.
- Der Serumspiegel von HCT (Hydrochlorothiazid) kann möglicherweise erniedrigt sein, wenn Memantin gleichzeitig mit HCT oder HCT-haltigen Kombinationsarzneimitteln angewendet wird.
- Seit Markteinführung von Ebixa wurden einzelne Fälle von Erhöhungen des normierten Gerinnungswertes (INR – International Normalized Ratio) bei Patienten, die gleichzeitig mit Warfarin behandelt wurden, berichtet. Obwohl kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden konnte, ist eine engmaschige Überwachung der Prothrombin-Zeit oder der INR bei Patienten, die gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzien behandelt werden, ratsam.

In pharmakokinetischen Studien zur Einmalgabe bei jungen gesunden Probanden wurden keine relevanten Wirkstoff/Wirkstoff-Wechselwirkungen von Memantin mit Glibenclamid/Metformin oder Donepezil beobachtet.

In einer klinischen Studie mit jungen gesunden Probanden wurden keine relevanten Effekte von Memantin auf die Pharmakokinetik von Galantamin beobachtet.

Memantin inhibierte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, Flavin-haltige Monooxygenase, Epoxydhydrolase oder Sulfatierungen *in vitro* nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Memantin bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigten ein Potenzial zur Verminderung des intrauterinen Wachstums bei Exposition, die identisch oder leicht höher war als die beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Memantin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Memantin in die Muttermilch übergeht. Angesichts des lipophilen Charakters der Substanz ist jedoch von dieser Annahme auszugehen. Frauen, die Memantin einnehmen, dürfen nicht stillen.

Fertilität
Es wurden keine Nebenwirkungen von Memantin in Bezug auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine moderate bis schwere Alzheimer-Demenz führt normalerweise zu einer Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit und beeinträchtigt die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Darüber hinaus hat Ebixa geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, sodass ambulante Patienten zu besonderer Vorsicht anzuhalten sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen Studien bei leichter bis schwerer Demenz, in denen 1.784 Patienten Ebixa und 1.595 Patienten Placebo erhielten, unterschied sich die Gesamthäufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Ebixa nicht von derjenigen in der Placebogruppe. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer. Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit einer höheren Inzidenz in der Ebixa-Gruppe als in der Placebogruppe waren Schwindel (6,3 % vgl. mit 5,6 %), Kopfschmerzen (5,2 % vgl. mit 3,9 %), Verstopfung (4,6 % vgl. mit 2,6 %), Schläfrigkeit (3,4 % vgl. mit 2,2 %) und erhöhter Blutdruck (4,1 % vgl. mit 2,8 %).

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen
Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in der Tabelle unten aufgelistet sind, sind aus klinischen Studien mit Ebixa und seit der Markteinführung mitgeteilt worden.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind gemäß der folgenden Konvention nach Systemorganklassen geordnet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Alzheimer-Demenz wird mit Depression, Suizidgedanken und Suizid in Verbindung gebracht. Seit Markteinführung wurden solche Arzneimittelwirkungen bei Patienten berichtet, die mit Ebixa behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

SYSTEMORGANKLASSE	HÄUFIGKEIT	NEBENWIRKUNG
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Pilzinfektionen
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt	Schläfrigkeit Verwirrtheit Halluzinationen[1] Psychotische Reaktionen[2]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Häufig Gelegentlich Sehr selten	Schwindel Gleichgewichtsstörungen Anomaler Gang Krampfanfälle
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhter Blutdruck Venenthrombose/Thromboembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Verstopfung Erbrechen Pankreatitis[2]
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Nicht bekannt	Erhöhte Leberfunktionswerte Hepatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen Müdigkeit

[1] Halluzinationen sind hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz beobachtet worden.
[2] Einzelfallberichte seit Markteinführung

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Überdosierung aus klinischen Studien sowie nach Markteinführung vor.

Symptome
Relativ hohe Überdosierungen (200 mg/Tag bzw. 105 mg/Tag, jeweils über 3 Tage) gingen entweder lediglich mit Symptomen wie Müdigkeit, Schwächegefühl und/oder Diarrhö oder ohne Symptome einher. In Überdosierungsfällen mit weniger als 140 mg oder mit unbekannter Dosis zeigten die Patienten Symptome zentralnervösen Ursprungs (Verwirrtheit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, Agitiertheit, Aggression, Halluzinationen und Gangstörungen) und/oder gastrointestinalen Ursprungs (Erbrechen und Diarrhö).

Im extremsten Fall einer Überdosierung überlebte der Patient die orale Einnahme von insgesamt 2000 mg Memantin mit Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Koma über 10 Tage sowie später Diplopie und Agitiertheit). Der Patient erhielt eine symptomatische Behandlung sowie Plasmapherese und erholte sich ohne Ausbildung dauerhafter Folgeerscheinungen.

In einem weiteren Fall massiver Überdosierung überlebte und erholte sich der Patient ebenfalls. Dieser Patient hatte 400 mg Memantin oral erhalten und entwickelte zentralnervöse Symptome wie Ruhelosigkeit, Psychose, visuelle Halluzinationen, erniedrigte Krampfschwelle, Schläfrigkeit, Stupor und Bewusstlosigkeit.

Behandlung
Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen. Ein spezifisches Antidot gegen eine Intoxikation bzw. Überdosierung ist nicht verfügbar. Klinische Standardverfahren zur Entfernung des Wirkstoffes, z. B. Magenspülung, Aktivkohle (zur Unterbrechung der möglichen enterohepatischen Rezirkulation), Ansäuerung des Urins und forcierte Diurese sollten, wenn angemessen, zur Anwendung kommen.

Im Fall von Anzeichen oder Symptomen einer allgemeinen Überstimulation des zentralen Nervensystems (ZNS) sollte eine sorgfältige symptomatische klinische Behandlung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika. Andere Antidementiva, ATC-Code: N06DX01.

Es gilt zunehmend als erwiesen, dass eine Fehlfunktion der glutamatergen Neurotransmission, insbesondere an den NMDA-Rezeptoren, sowohl zur Ausprägung der Symptome wie auch zum Fortschreiten der Erkrankung bei der neurodegenerativen Demenz beiträgt.

Memantin ist ein spannungsabhängiger, nichtkompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist mittlerer Affinität. Memantin reguliert die Wirkung pathologisch erhöhter toxischer Konzentrationen von Glutamat, die zu neuronalen Funktionsstörungen führen können.

Klinische Studien
In die pivotale Monotherapiestudie an Patienten, die an einer moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz litten (Gesamtscore des Mini-Mental-Status-Tests (MMSE) bei Studienbeginn 3–14), wurden insgesamt 252 ambulante Patienten aufgenommen. In der Studie wurden vorteilhafte Wirkungen der Memantin-Behandlung im Vergleich zu Placebo zum Untersuchungszeitpunkt nach 6 Monaten gezeigt (Analyse der beobachteten Fälle (Observed Cases) hinsichtlich des klinischen Gesamteindrucks (Clinician's Interview Based Impression of Change – CIBIC-plus): p = 0,025; der Alltagskompetenz (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living - ADCS-ADLsev): p = 0,003; der Kognition (Severe Impairment Battery – SIB): p = 0,002).

Die pivotale Monotherapiestudie mit Memantin zur Behandlung der leichten bis moderaten Alzheimer-Demenz (MMSE-Gesamtscores zu Studienbeginn 10 bis 22) umfasste 403 Patienten. Mit Memantin behandelte Patienten zeigten verglichen zu Patienten unter Placebo ein statistisch signifikant besseres Ergebnis bei den primären Endpunkten: Bewertung der kognitiven Funktionen (Alzheimer Disease Assessment Scale – ADAScog)(p= 0,003) und CIBIC-plus (p= 0,004) in Woche 24 unter Einbeziehung des letzten für jeden Patienten ermittelten Wertes in der Endauswertung (Last Observation Carried Forward – LOCF). In einer weiteren Monotherapiestudie bei leichter bis moderater Alzheimer-Demenz wurden insgesamt 470 Patienten (MMSE-Gesamtscores bei Studienbeginn 11–23) randomisiert. In der prospektiv festgelegten primären Analyse erreichte der Unterschied zwischen Memantin und Placebo im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt in Woche 24 keine Signifikanz.

Eine Metaanalyse der Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz (MMSE-Gesamtscore < 20) aus sechs Phase III, Placebo-kontrollierten, 6-monatigen Studien (inkl. Monotherapiestudien und Studien mit Patienten, die stabil auf einen Acetylcholinesterasehemmer eingestellt waren) zeigte statistisch signifikante Wirkung zugunsten der Memantin-Behandlung in den kognitiven, globalen und funktionalen Bereichen. Bei Patienten, bei denen sich der Krankheitsverlauf in allen drei Bereichen verschlechterte, zeigte sich eine statistisch signifikante Wirkung von Memantin zur Verhinderung einer Verschlechterung: Unter der Placebo-Behandlung zeigte sich eine Verschlechterung in allen drei Bereichen bei doppelt so vielen Patienten wie unter Memantin-Behandlung (21 % vgl. mit 11 %, p < 0,0001).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Memantin besitzt eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 100 %. t_{max} liegt zwischen 3 und 8 Stunden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Resorption von Memantin durch Nahrung beeinflusst wird.

Verteilung
Tägliche Dosen von 20 mg führen zu Memantin-Plasmakonzentrationen im Steady-State im Bereich von 70 bis 150 ng/ml (0,5–1 µmol) mit großen interindividuellen Schwankungen. Bei Anwendung von Tagesdosen zwischen 5 und 30 mg wurde ein mittlerer Liquor (CSF)-Serum-Quotient von 0,52 ermittelt. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 10 l/kg. Etwa 45 % des Memantin liegt an Plasmaproteine gebunden vor.

Biotransformation
Beim Menschen liegen ca. 80 % der Memantin-verwandten Stoffe im Blut als Ausgangssubstanz vor. Die Hauptmetabolite beim Menschen sind N-3,5-Dimethyl-Gludantan, ein Isomerengemisch von 4- und 6-Hydroxy-Memantin, sowie 1-Nitroso-3,5-Dimethyl-Adamantan. Keiner dieser Metabolite zeigt eine Aktivität als NMDA-Antagonist. Bei *In-vitro*-Untersuchungen konnte kein durch Cytochrom P 450 katalysierter Metabolismus festgestellt werden.

In einer Studie mit oral verabreichtem ^{14}C-Memantin wurden im Mittel 84 % der Dosis innerhalb von 20 Tagen wiedergefunden, wobei über 99 % renal ausgeschieden wurden.

Elimination
Memantin wird monoexponentiell mit einer terminalen $t_{½}$ von 60 bis 100 Stunden eliminiert. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde eine Gesamt-Clearance (Cl_{tot}) von 170 ml/min/1,73 m^2 ermittelt. Ein Teil der renalen Gesamt-Clearance wird dabei durch tubuläre Sekretion erzielt.

In der Niere erfolgt ebenfalls eine tubuläre Rückresorption, die wahrscheinlich durch Kationen-Transportproteine vermittelt wird. Bei alkalischem Urin kann die renale Eliminationsrate von Memantin um den Faktor 7 bis 9 reduziert sein (siehe Abschnitt 4.4). Ein alkalischer pH-Wert des Urins kann durch eine grundlegende Umstellung der Ernährung, z. B. von fleischhaltiger auf vegetarische Kost, oder die massive Einnahme von Mitteln zur Neutralisierung der Magensäure verursacht werden.

Linearität
Studien an Probanden zeigten eine lineare Pharmakokinetik im Dosisbereich von 10 bis 40 mg.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Bei einer Tagesdosis von 20 mg Memantin entspricht der CSF-Spiegel dem k_i-Wert (k_i = Inhibitionskonstante) von Memantin, der beim Menschen in der vorderen Großhirnrinde 0,5 µmol beträgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Kurzzeitstudien an Ratten induzierte Memantin, wie andere NMDA-Antagonisten auch, Vakuolenbildungen und Nekrosen des Nervengewebes (Olney-Läsionen), jedoch nur nach Dosierungen, die zu sehr hohen Spitzenkonzentrationen im Serum führten. Der Vakuolisierung und Nekrotisierung gingen Ataxie und weitere präklinische Anzeichen voraus. Diese Wirkungen wurden weder in Langzeitstudien bei Nagern noch bei anderen Versuchstieren beobachtet.

Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden Augenveränderungen inkonsistent (d. h. nicht durchgängig in allen Studien) bei Nagern und Hunden beobachtet, jedoch nicht bei Affen. Bei speziellen ophthalmoskopischen Untersuchungen in klinischen Studien mit Memantin wurden keine Augenveränderungen festgestellt.

Bei Nagern wurde eine Störung des Phospholipidhaushalts in Lungenmakrophagen, die auf Akkumulation von Memantin in Lysosomen zurückzuführen ist, beobachtet. Diese Wirkung ist von anderen Wirkstoffen, die kationisch-amphiphile Eigenschaften besitzen, bekannt. Möglicherweise besteht eine Beziehung zwischen dieser Akkumulation und der beobachteten Vakuolenbildung in den Lungen. Diese Wirkung wurde nur unter hoher Dosierung bei Nagern festgestellt. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Die Prüfung von Memantin in Standard-Tests ergab keine Genotoxizität. In Langzeitstudien an Mäusen und Ratten gab es keine Hinweise auf Kanzerogenität. Memantin hatte bei Ratten und Kaninchen keine teratogene Wirkung, selbst bei für die Muttertiere toxischen Dosen. Darüber hinaus zeigte Memantin keine negativen Wirkungen auf die Fertilität. Bei Ratten wurde ein vermindertes Wachstum der Föten beobachtet bei Exposition mit identischen oder etwas höheren Spiegeln als denen, die beim Menschen bei therapeutischer Anwendung erreicht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumsorbat
Sorbitol (E 420)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.
Nach Öffnen ist der Inhalt der Flasche innerhalb von 3 Monaten aufzubrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30˚C lagern.

Die Flasche mit der aufgeschraubten Pumpe darf nur in aufrechter Position gelagert und transportiert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

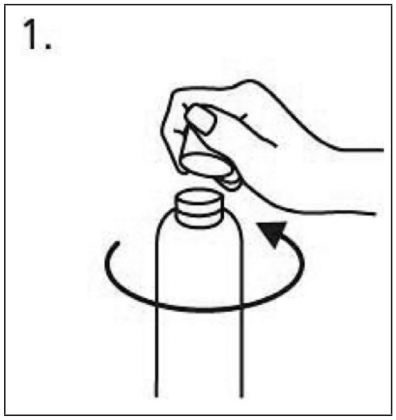
50 ml (und 10 × 50 ml) in braunen Glasflaschen (Hydrolyseklasse II) und 100 ml in braunen Glasflaschen (Hydrolyseklasse III).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

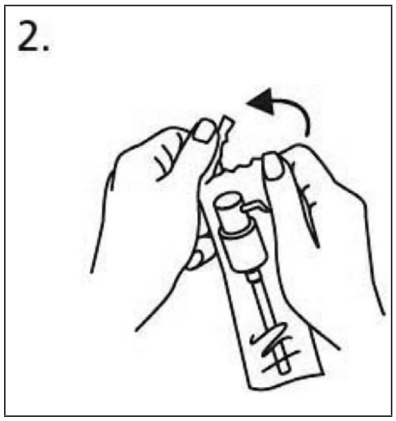
Keine besonderen Anforderungen.

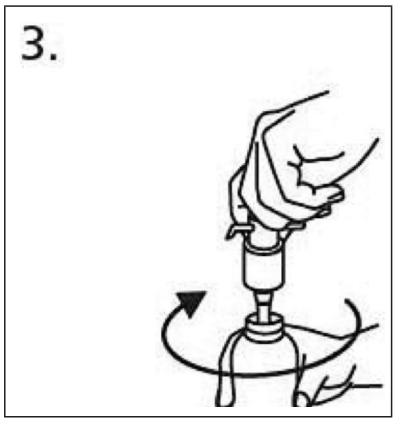
Vor dem ersten Gebrauch muss die Dosierpumpe auf die Flasche geschraubt werden. Zum Entfernen des Schraubverschlusses von der Flasche muss der Verschluss gegen den Uhrzeigersinn gedreht und komplett abgeschraubt werden (Abb. 1).



Aufsetzen der Dosierpumpe auf die Flasche:

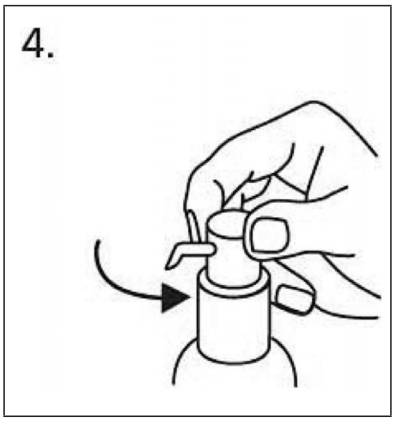
Die Dosierpumpe muss aus der Plastikverpackung entfernt werden (Abb. 2) und auf der Flasche angebracht werden. Dazu wird das Tauchrohr aus Plastik vorsichtig in die Flasche eingeführt. Dann muss die Dosierpumpe auf den Flaschenhals gehalten und im Uhrzeigersinn aufgeschraubt werden, bis sie fest sitzt (Abb. 3). Für den vorgesehenen Gebrauch wird die Dosierpumpe nur zu Beginn der Benutzung einmal aufgeschraubt und sollte danach nicht wieder entfernt werden.





Gebrauch der Dosierpumpe zum Dosieren:

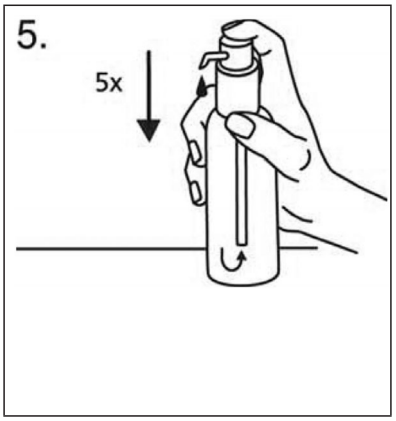
Der Kopf der Dosierpumpe hat zwei Positionen und lässt sich leicht drehen – gegen den Uhrzeigersinn (offen) und im Uhrzeigersinn (geschlossen). Der Kopf der Dosierpumpe sollte in geschlossener Position nicht heruntergedrückt werden. Die Lösung kann nur in offener Position abgegeben werden. Dazu muss der Kopf der Dosierpumpe etwa eine Achtelumdrehung in Pfeilrichtung gedreht werden, bis ein Widerstand fühlbar ist (Abb. 4).



Danach ist die Dosierpumpe bereit zum Gebrauch.

Vorbereiten der Dosierpumpe:

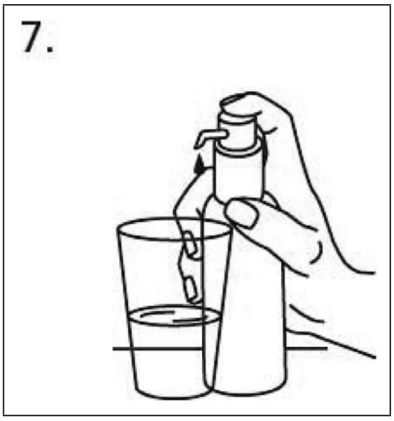
Beim ersten Gebrauch gibt die Dosierpumpe nicht die richtige Menge Lösung zum Einnehmen ab. Daher muss die Pumpe vorbereitet werden (Lösung muss angesaugt werden), indem der Kopf der Dosierpumpe fünfmal in Folge ganz heruntergedrückt wird (Abb. 5).



Die dabei abgegebene Lösung wird entsorgt. Wird der Kopf der Dosierpumpe das nächste Mal ganz heruntergedrückt (entsprechend einem Pumpenhub), gibt er die richtige Dosis ab (1 Pumpenhub entspricht 0,5 ml Lösung zum Einnehmen und enthält 5 mg des Wirkstoffes Memantinhydrochlorid; Abb. 6).

Richtiger Gebrauch der Dosierpumpe:

Die Flasche sollte auf einer ebenen, horizontalen Fläche stehen, z. B. einer Tischplatte, und nur aufrecht stehend benutzt werden. Ein Glas mit etwas Wasser oder einen Löffel unter die Dosierdüse halten und den Kopf der Dosierpumpe fest, aber ruhig und gleichmäßig bis zum Anschlag herunterdrücken (jedoch nicht zu langsam; Abb. 7, Abb. 8).



Der Kopf der Dosierpumpe kann dann losgelassen werden und ist bereit für die nächste Pumpbewegung.

Die Dosierpumpe darf nur für die Memantinhydrochloridlösung in der entsprechenden Flasche verwendet werden und nicht für andere Substanzen oder Behältnisse. Wenn die Pumpe bei der vorgesehenen Benutzung entsprechend der Beschreibung nicht wie dargestellt funktioniert, sollte der Patient den behandelnden Arzt oder einen Apotheker konsultieren. Die Pumpe sollte nach dem Gebrauch verschlossen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/219/005 – 006
EU/1/02/219/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Mai 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Mai 2007

10. STAND DER INFORMATION

02/2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. PACKUNGSGRÖSSE

50 ml N2
100 ml N3

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Tel.: + 49 40 23649 – 0
Telefax:+ 49 40 23649 – 255
e-mail: germany@lundbeck.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH
Fachinfo-Service
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt