1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Memantin Mylan 10 mg Filmtabletten
Memantin Mylan 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Memantinhydrochlorid, entsprechend 8,31 mg Memantin.
Jede Filmtablette enthält 20 mg Memantinhydrochlorid, entsprechend 16,62 mg Memantin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Memantin Mylan 10 mg Filmtabletten

Dunkelgelbe Filmtablette, angeschrägte, längliche, bikonvexe Tablette mit der Prägung „ME“ linksseitig der Bruchkerbe und „10“ rechtsseitig der Bruchkerbe auf der einen Seite der Tablette und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite der Tablette.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Memantin Mylan 20 mg Filmtabletten

Rote Filmtablette, ovale, bikonvexe Tablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „ME“ auf der einen Seite der Tablette und „20“ auf der anderen Seite.

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 Memantin 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 pro Tag. 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 einer halben 10 mg Filmtablette (5 mg) über 7 Tage.

2. Woche (8.–14. Tag):
Tägliche Einnahme einer 10 mg Filmtablette (10 mg) über 7 Tage.

3. Woche (15.–21. Tag):
Tägliche Einnahme einer ganzen und einer halben 10 mg Filmtablette (15 mg) über 7 Tage.

Ab der 4. Woche:
Tägliche Einnahme von zwei 10 mg Filmtabletten (20 mg) oder von einer 20 mg Filmtablette.

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 (einmal täglich zwei 10 mg Filmtabletten oder eine 20 mg Filmtablette), 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 Dosis 10 mg täglich 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 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 Memantin Mylan wird bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Memantin Mylan sollte einmal täglich und jeweils zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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 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 im Urin 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.

Dieses Arzneimittel enthält 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 Nikotin, 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 Memantin 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
Bei nicht-klinischen Studien zur männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit wurden keine unerwünschten Auswirkungen von Memantin 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 Memantin 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 Memantin und 1.595 Patienten Placebo erhielten, unterschied sich die Gesamthäufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Memantin 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 Memantin-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 Memantin 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 aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe unten stehende Tabelle

Alzheimer-Demenz wird mit Depression, Suizidgedanken und Suizid in Verbindung gebracht. Seit Markteinführung wurden solche Arzneimittelwirkungen bei Patienten berichtet, die mit Memantin 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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

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

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

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. Memantin-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

Tablettenkern der 10/20 mg Filmtabletten

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug der 10/20 mg Filmtabletten

Polydextrose (E 1200)
Hypromellose 3cP (E 464)
Hypromellose 6cP (E 464)
Hypromellose 50cP (E 464)

Macrogol 400 (E 1521)
Macrogol 8000 (E 1521)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Zusätzlich bei 10 mg Filmtabletten

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige PVC/PVdC-Al Blisterpackungen
Packungsgrößen: 7, 10, 14, 28, 28 × 1, 30, 42, 50, 56, 56 × 1, 60, 70, 84, 98, 98 × 1, 100, 100 × 1 oder 112 Filmtabletten.
Die Packungen mit 28 × 1, 56 × 1, 98 × 1 und 100 × 1 Filmtabletten liegen als perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen Aluminiumfolie vor.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/827/001
EU/1/13/827/002
EU/1/13/827/003
EU/1/13/827/004
EU/1/13/827/005
EU/1/13/827/006
EU/1/13/827/007
EU/1/13/827/008
EU/1/13/827/009
EU/1/13/827/010
EU/1/13/827/011
EU/1/13/827/012
EU/1/13/827/013
EU/1/13/827/014
EU/1/13/827/015
EU/1/13/827/016
EU/1/13/827/017
EU/1/13/827/018
EU/1/13/827/019
EU/1/13/827/020
EU/1/13/827/021
EU/1/13/827/022
EU/1/13/827/023
EU/1/13/827/024
EU/1/13/827/025
EU/1/13/827/026
EU/1/13/827/027
EU/1/13/827/028
EU/1/13/827/029
EU/1/13/827/030
EU/1/13/827/031
EU/1/13/827/032
EU/1/13/827/033
EU/1/13/827/034
EU/1/13/827/035
EU/1/13/827/036

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. April 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTDATEN IN DEUTSCHLAND

Mylan Healthcare GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe

13. ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES IN DEUTSCHLAND

Durchsichtige PVC/PVdC-Al Blisterpackungen mit 42 und 98 Filmtabletten.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt