Memantin Sandoz 10 mg/ml-Lösung zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Memantinhydrochlorid, entsprechend 8,31 mg Memantin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml enthält 89 mg Sorbitol-Lösung (nicht kristallisierend).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Memantin Sandoz 10 mg-Filmtabletten:

Filmtablette.

Weiße, ovale Filmtablette (6,1×11,6 mm) mit Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Memantin Sandoz 20 mg-Filmtabletten:

Filmtablette.

Hellrote, runde Filmtablette (Durchmesser 11,1 mm) mit zwei gekreuzten Bruchkerben auf einer Seite. Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

Memantin Sandoz 10 mg/ml-Lösung zum Einnehmen

Lösung zum Einnehmen.

Farblose, klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von 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 empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg pro Tag. Diese wird in den ersten vier Wochen der Behandlung schrittweise bis zum Erreichen der empfohlenen Erhaltungsdosis wie folgt erhöht:

1. Woche (1.-7. Tag):

Der Patient sollte eine halbe 10 mg-Tablette oder ein Viertel der 20 mg-Tablette oder 0,5 ml Lösung, dies entspricht 5 mg pro Tag, über 7 Tage einnehmen.

2. Woche (8.-14. Tag):

Der Patient sollte eine 10 mg-Tablette oder eine halbe 20 mg-Tablette oder 1 ml Lösung, dies entspricht 10 mg pro Tag, über 7 Tage einnehmen.

3. Woche (15.-21. Tag):

Der Patient sollte eine ganze und eine halbe 10 mg-Tablette oder drei Viertel der 20 mg-Tablette oder 1,5 ml Lösung, dies entspricht 15 mg pro Tag, über 7 Tage einnehmen.

Ab der 4. Woche:

Der Patient sollte eine 20 mg Tablette oder zwei 10 mg Tabletten oder 2 ml Lösung, dies entspricht 20 mg pro Tag, einnehmen.

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 (eine 20 mg Tablette/zwei 10 mg Tabletten/2 ml Lösung), 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 (1 ml Lösung) 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 (1 ml Lösung) 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 wird bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Memantin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden noch nicht untersucht.

Art der Anwendung

Memantin Filmtabletten sollte einmal täglich und jeweils zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Memantin Lösung zum Einnehmen sollte einmal täglich und jeweils zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die verordnete Dosis, die mit der Applikationsspritze aus der Flasche entnommen wird, kann direkt aus der Applikationsspritze geschluckt oder vor der Einnahme in einem kleinen Glas Wasser gemischt werden. Ausführliche Hinweise zur Vorbereitung und Handhabung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

Die Lösung zum Einnehmen und die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Memantin 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 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 des Urins 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.

Memantin Sandoz Filmtabletten:

Diese Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Memantin Sandoz Lösung zum Einnehmen:

Die Lösung zum Einnehmen enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 Hydrochlorothiazid (HCT) 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 International Normalized Ratio (INR) 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 PK 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 Daten über die 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 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 Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in der folgenden Tabelle gelisteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind aus klinischen Studien und seit der Markteinführung von Memantin mitgeteilt worden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
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)

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 Gelegentlich Sehr selten	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 Gastrointestinal-trakts	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

Alzheimer-Demenz wird mit Depression, Suizidgedanken und Suizid in Verbindung gebracht. Seit Markteinführung wurden solche Ereignisse bei Patienten unter Memantin berichtet.

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:

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

4.9 Überdosierung

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

Symptome

Relativ hohe Überdosierungen (200 mg pro Tag bzw. 105 mg pro 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 2.000 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 ZNS sollte eine sorgfältige symptomatische klinische Behandlung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, 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.

Pharmakodynamische Wirkungen
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 Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
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; (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 - ADAS-cog) (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 (incl. 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 14C-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 t½ von 60 bis 100 Stunden eliminiert. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde eine Gesamt-Clearance (Cltot) von 170 ml/min/1,73 m2 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 Beziehung
Bei einer Tagesdosis von 20 mg Memantin entspricht der Spiegel der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) 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 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

Memantin Sandoz 10 mg-Filmtabletten:

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Lactose-Monohydrat
Macrogol
Triacetin
Titandioxid (E 171)

Memantin Sandoz 20 mg-Filmtabletten:

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Polyvinylalkohol
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Talkum
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid gelb (E 172)

Memantin Sandoz 10 mg/ml-Lösung zum Einnehmen:

Kaliumsorbat
Sorbitol-Lösung (nicht kristallisierend) (E 420)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Memantin Sandoz 10 mg-Filmtabletten:

4 Jahre.
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 6 Monate.

Memantin Sandoz 20 mg-Filmtabletten:

2 Jahre.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 6 Monate.
Memantin Sandoz 10 mg/ml-Lösung zum Einnehmen:
4 Jahre.
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Für die Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten können verpackt sein in:
– transparenten PVC-Aclar/Aluminium Blister
– transparenten PVC-PVDC/Aluminium Blister
– HDPE Flaschen mit PP Schraubverschluss mit Sicherheitsring und Trockenmittel

Die Lösung zum Einnehmen ist verpackt in Braunglasflaschen (Typ III) mit einem HDPE- Schraubverschluss mit Sicherheitsring. In dem Umkarton befindet sich auch eine 2 ml- Applikationsspritze (LDPE und PS), welche mit dem Flaschenadapter (LDPE) verbunden ist. Die Applikationsspritze hat eine gröbere Einteilung in Stufen zu 0,5 ml und 5 mg (0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml und 2 ml, entsprechend 5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg) und eine feinere Einteilung in Stufen zu 0,1 ml (= 1 mg).

Filmtabletten
Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 18, 20, 22, 28, 30, 40, 42, 45, 48, 49, 49x1, 50, 56, 56x1, 60, 70, 84, 90, 96, 98, 98x1, 100, 100x1, 112, 980 (10x98) oder 1000 (20x50) Filmtabletten.
HDPE-Flaschen mit 28, 30, 56, 98, 100 oder 112 Filmtabletten.

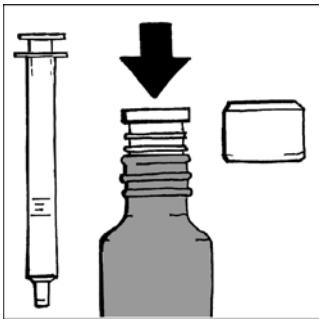
Lösung zum Einnehmen
20 ml, 50 ml oder 100 ml Lösung zum Einnehmen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

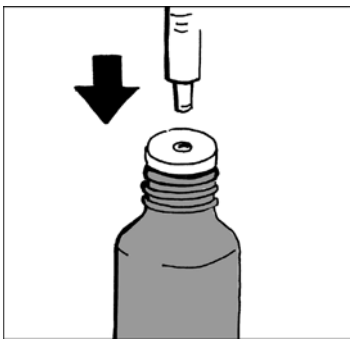
Memantin Sandoz Filmtabletten:
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Memantin Sandoz Lösung zum Einnehmen:
Hinweise zur Vorbereitung und Handhabung der Lösung zum Einnehmen
Das Arzneimittelset besteht aus drei Teilen:
- einer Flasche mit Lösung
- einem Kunststoffstopfen (Adapter), der verbunden ist mit
- einer 2 ml-Spritze für die orale Applikation, die mit einer Graduierung in 0,5 ml-Schritten versehen ist.

Vor der ersten Anwendung
Halten Sie die offene Flasche aufrecht stehend auf einem Tisch. Entfernen Sie den Kunststoff-Adapter von der Applikationsspritze und drücken Sie diesen fest und so weit wie möglich in den Flaschenhals. Der Stopfen verbleibt für die gesamte Anwendungsdauer im Flaschenhals. Um eine Dosis zu entnehmen, folgen Sie den Anweisungen unter „Vorbereiten einer Dosis“ bis „Reinigen“.



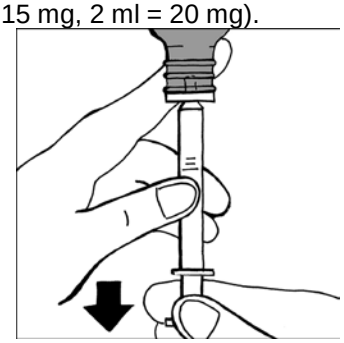
Vorbereiten einer Dosis
Zum Öffnen der Flasche drehen Sie die Verschlusskappe. Überprüfen Sie zunächst, ob der Kolben im Zylinder der Applikationsspritze vollständig nach unten gedrückt ist. Halten Sie die Flasche aufrecht und stecken Sie die Applikationsspritze fest in den Kunststoffadapter, wie in der Abbildung gezeigt.



Entnahme der Dosis

Halten Sie die Applikationsspritze fest und drehen Sie die Flasche vorsichtig auf den Kopf. Ziehen Sie den Kolben langsam aus der Applikationsspritze ganz heraus, sodass sich die Applikationsspritze mit Lösung füllt. Drücken Sie den Kolben wieder vollständig zurück, um größere Luftblasen zu entfernen, die eventuell noch in der Applikationsspritze vorhanden sind.

Ziehen Sie den Kolben langsam nach unten, bis der Zylinderring die Markierung erreicht, die der Anzahl an Millilitern oder Milligramm entspricht, die Sie einnehmen sollen (0,5 ml = 5 mg, 1 ml = 10 mg, 1,5 ml = 15 mg, 2 ml = 20 mg).



Drehen Sie die Flasche vorsichtig wieder um. Lösen Sie die Applikationsspritze durch vorsichtiges Herausdrehen vom Kunststoffadapter.

Verabreichung der Dosis

Die Lösung kann direkt aus der Applikationsspritze geschluckt werden. Der Patient muss aufrecht sitzen und der Kolben muss langsam gedrückt werden, damit der Patient die Lösung schlucken kann.

Alternativ kann die Dosis unmittelbar vor der Einnahme in einem kleinen Glas Wasser gemischt werden. Umrühren und die gesamte Mischung sofort trinken.

Die Lösung zum Einnehmen kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Verschlusskappe nach dem Gebrauch wieder aufsetzen, den Adapter dabei aufgesteckt lassen.

Reinigung

Nach dem Gebrauch das Äußere der Applikationsspritze mit einem trockenen, sauberen Tuch abwischen.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer

135090

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. August 2013.

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.