

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 8,31 mg memantine.

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 16,62 mg memantine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele tot gele, ovale, filmomhulde tablet met breukgleuf met de gravering “1 0” aan één zijde en “M M” aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten

Lichtrood tot grijs-rood, ovaal-langwerpige tabletten met de gravering “20” aan één zijde en “MEM” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaren is in de diagnostiek en behandeling van dementie van het Alzheimer-type.

Dosering

De behandeling mag alleen worden gestart indien een verzorger beschikbaar is voor regelmatige controle van de inname van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose moet worden gesteld conform de huidige richtlijnen. De tolerantie voor en de dosering van memantine dient op regelmatige basis opnieuw te worden beoordeeld, bij voorkeur binnen drie maanden na de start van de behandeling. Daarna dient op regelmatige basis het klinische effect van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw te worden beoordeeld volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang het therapeutisch voordeel voldoende is en de patiënt de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van memantine dient overwogen te worden wanneer het bewijs van een therapeutisch effect niet meer aanwezig is of als de patiënt de behandeling niet verdraagt.

Volwassenen:

Dosistitratie

De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op bijwerkingen te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken, op de volgende wijze:

Week 1 (dag 1-7):

De patient dient een halve filmomhulde tablet van 10 mg (5 mg) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14):

De patient dient één filmomhulde tablet van 10 mg (10 mg) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Week 3 (dag 15-21):

De patient dient anderhalve filmomhulde tablet van 10 mg (15 mg) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Vanaf Week 4:

De patient dient twee filmomhulde tabletten van 10 mg (20 mg) of één filmomhulde tablet van 20 mg per dag in te nemen.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 mg per dag.

Ouderen:

Op basis van klinisch onderzoek is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag (eenmaal daags twee 10 mg filmomhulde tabletten of één 20 mg filmomhulde tablet), zoals hierboven wordt beschreven.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien deze dosering na minstens 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. De toediening van Ebixa is niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten:

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ebixa dient eenmaal daags oraal te worden toegediend en moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze bestanddelen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk centraal zenuwstelsel- (CZS)-gerelateerde) meer frequent of meer uitgesproken zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 “Eliminatie”) kunnen noodzaken tot een zorgvuldige controle van de patiënt. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urinewegen met *Proteus-bacteriën*.

In de meeste klinische onderzoeken zijn patiënten met een recent hartinfarct, niet-gecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie (NYHA III-IV) of ongecontroleerde hypertensie uitgesloten. Tengevolge hiervan zijn er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar en patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

Ebixa bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door farmacologische effecten en het werkingsmechanisme van memantine kunnen de volgende interacties optreden:

- De werkwijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen verminderd zijn. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantrolen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA-antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombinetijd of de INR zorgvuldig te volgen.

In farmacokinetische (PK)-onderzoeken bij jonge gezonde proefpersonen blootgesteld aan een enkele dosis memantine werd geen relevante interactie waargenomen tussen de werkzame bestanddelen met glibenclamide/metformine of donepezil.

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde proefpersonen werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen remming van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van memantine bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen van memantine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft Ebixa een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij uiterst voorzichtig moeten zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar lichte tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met Ebixa behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen met Ebixa niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de Ebixa-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met Ebixa in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen, volgens de hierna volgende overeenkomst: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	FREQUENTIE	BIJWERKING
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Verwardheid
	Soms	Hallucinaties ¹
	Niet bekend	Psychotische reacties ²
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Vaak	Evenwichtsstoornissen
	Soms	Abnormale loop
	Zeer zelden	Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Veneuze trombose/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Obstipatie
	Soms	Braken
	Niet bekend	Pancreatitis ²
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietest
	Niet bekend	Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Vermoeidheid

¹Hallucinaties zijn vooral waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

²Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosis

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosis uit klinische studies en postmarketing ervaringen.

Symptomen:

Bij meldingen van relatief hoge overdosering (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid, zwakte en/of diarree, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, sufheid, slaperigheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) en/of in het gastrointestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2.000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsel.

In een ander geval van een hoge overdosis overleefde en herstelde de patiënt ook. De patiënt nam oraal 400 mg memantine. De patiënt ondervond symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals rusteloosheid, psychosen, visuele hallucinaties, toegenomen gevoeligheid voor convulsies, slaperigheid, stupor, en bewusteloosheid.

Behandeling:

In geval van overdosis dient de behandeling symptomatisch te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van overdosering of intoxicatie. Standaard klinische procedures om het werkzaam bestanddeel te verwijderen, zoals maagspoeling, behandeling met actieve kool (onderbreken van potentiële enterohepatische cyclus), verzuring van de urine, geforceerde diurese, dienen te worden gebruikt indien geschikt geacht.

In het geval van tekenen van een algemene overstimulatie van het centrale zenuwstelsel (CZS) dient er voorzichtig een klinische symptomatische behandeling overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica. Overige anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijker aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, met name bij de NMDA-receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt aan zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

Klinisch onderzoek

In een beslissende monotherapie-studie bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. In de studie werden voordelen van memantine behandeling t.o.v. placebobehandeling aangetoond na 6 maanden (observed cases analyse voor clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

In een beslissende monotherapie memantine studie bij de behandeling van lichte tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten geïncludeerd. Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) en CIBIC-plus ($p=0,004$) in week 24 (last observation carried forward (LOCF)). In een andere monotherapie-studie bij lichte tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op het primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score < 20) van de zes fase III, placebo-gecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapie-studies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer

zoveel placebo patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie:

Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100%. T_{max} ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

Distributie:

Een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie:

Bij de mens is ongeveer 80% van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5-dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend 14 C-memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

Eliminatie:

Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd $t_{1/2}$ van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring (Cl_{tot}) op tot 170 ml/min/1,73 m², waarbij een gedeelte van de totale nierklaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

Lineariteit:

Onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie:

Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de k_i -waarde (k_i = remmingconstante) van memantine, die 0,5 μ mol is in de frontale cortex van de mens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) alleen na doseringen die leiden tot zeer hoge pieks serumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij matернаal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkernen van 10/20 mg filmomhulde tabletten:

Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Tabletcoating van 10/20 mg filmomhulde tabletten:

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide

Additioneel voor de 10 mg filmomhulde tabletten:
IJzeroxide geel

Additioneel voor de 20 mg filmomhulde tabletten:
IJzeroxide geel en rood

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking: PVDC/PE/PVC/Al-blisterverpakking of PP/Al-blisterverpakking.

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten:

Verpakkingsgrootten van 14, 28, 30, 42, 50, 56, 70, 84, 98, 100, 112 filmomhulde tabletten.

Multiverpakking met 980 (10 verpakkingen van 98) en 1000 (20 verpakkingen van 50) filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking: PVDC/PE/PVC/Al-blisterverpakking of PP/Al-blisterverpakking

Verpakkingsgrootten van 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten:

Verpakkingsgrootten van 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112 filmomhulde tabletten

Multiverpakking met 840 (20 verpakkingen van 42) filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking: PVDC/PE/PVC/Al-blisterverpakking of PP/Al-blisterverpakking

Verpakkingsgrootten van 49x 1, 56x 1, 98x 1 en 100x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/001-003
EU/1/02/219/007-012
EU/1/02/219/014-021
EU/1/02/219/023-035
EU/1/02/219/037-049

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2002

Datum van laatste verlenging: 15 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pompbeweging geeft 0,5 ml oplossing vrij welke 5 mg memantinehydrochloride bevat wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke milliliter oplossing bevat 100 mg sorbitol (E420) en 0,5 mg kalium, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor oraal gebruik.

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaren is in de diagnostiek en behandeling van dementie van het Alzheimer-type.

Dosering

De behandeling mag alleen worden gestart indien een verzorger beschikbaar is voor regelmatige controle van de inname van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose moet worden gesteld conform de huidige richtlijnen. De tolerantie voor en de dosering van memantine dient op regelmatige basis opnieuw te worden beoordeeld, bij voorkeur binnen drie maanden na de start van de behandeling. Daarna dient op regelmatige basis het klinische effect van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw te worden beoordeeld volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang het therapeutisch voordeel voldoende is en de patiënt de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van memantine dient overwogen te worden wanneer het bewijs van een therapeutisch effect niet meer aanwezig is of wanneer de patiënt de behandeling niet verdraagt.

Volwassenen

Dosistitratie

De maximale dagelijkse dosis is 20 mg éénmaal per dag. Om het risico op bijwerkingen te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken, op de volgende wijze:

Week 1 (dag 1-7)

De patiënt dient 0,5 ml oplossing (5 mg), overeenkomend met één pompbeweging, per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14)

De patient dient 1 ml oplossing (10 mg) , overeenkomend met twee pompbewegingen, per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Week 3 (dag 15-21)

De patient dient 1,5 ml oplossing (15 mg) , overeenkomend met drie pompbewegingen, per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Vanaf Week 4

De patient dient 2 ml oplossing (20 mg) , overeenkomend met vier pompbewegingen, eenmaal per dag in te nemen.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 mg per dag.

Ouderen

Op basis van klinisch onderzoek is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag (2 ml oplossing, overeenkomend met vier pompbewegingen), zoals hierboven wordt beschreven.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg (1 ml oplossing, overeenkomend met twee pompbewegingen) te zijn. Indien deze dosering na minstens 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg (1 ml oplossing, overeenkomend met twee pompbewegingen) per dag te zijn.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. De toediening van Ebixa is niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ebixa dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen, elke dag op hetzelfde tijdstip. De oplossing kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De oplossing mag niet rechtstreeks uit de fles in de mond worden gegoten of rechtstreeks door middel van de pomp in de mond worden gepompt, maar moet op een lepel of in een glas water worden gedoseerd door gebruik te maken van de pomp.

Voor gedetailleerde instructies over de bereiding en hantering van het product, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van andere N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze bestanddelen werken op hetzelfde

receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk centrale zenuwstelsel (CZS)-gerelateerd) meer frequent of meer uitgesproken zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 “Eliminatie”) kunnen noodzaken tot een zorgvuldige controle van de patiënt. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urinewegen met *Proteus-bacteriën*.

In de meeste klinische onderzoeken zijn patiënten met een recent hartinfarct, niet-gecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie (NYHA III-IV) of ongecontroleerde hypertensie uitgesloten. Tengevolge hiervan zijn er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar en patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

Ebixa bevat sorbitol en kalium

Dit middel bevat 100 mg sorbitol per gram, overeenkomend met 200 mg/4 pompbewegingen. Patiënten met de zeldzame erfelijke afwijking van fructose-intolerantie dienen niet te worden behandeld met dit geneesmiddel.

Verder bevat dit middel kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen kaliumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door farmacologische effecten en het werkingsmechanisme van memantine kunnen de volgende interacties optreden:

- De werkwijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen verminderd zijn. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA-antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombinetijd of de INR zorgvuldig te volgen.

In farmacokinetische (PK)-onderzoeken bij jonge gezonde proefpersonen blootgesteld aan één enkele dosis memantine werd geen relevante interactie waargenomen tussen de werkzame bestanddelen met glibenclamide/metformine of donepezil.

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde proefpersonen werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen remming van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van memantine bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen van memantine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft Ebixa een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij uiterst voorzichtig moeten zijn bij het autorijden of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar lichte tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met Ebixa behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen met Ebixa niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de Ebixa-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met Ebixa in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen, volgens de hierna volgende overeenkomst: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	FREQUENTIE	BIJWERKING
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Verwardheid
	Soms	Hallucinaties ¹
	Niet bekend	Psychotische reacties ²
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Vaak	Evenwichtsstoornissen
	Soms	Abnormale loop
	Zeer zelden	Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Veneuze trombose/tromboembolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Obstipatie
	Soms	Braken
	Niet bekend	Pancreatitis ²
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietest
	Niet bekend	Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Vermoeidheid

¹Hallucinaties zijn vooral waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

²Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosering uit klinische studies en postmarketing ervaringen.

Symptomen

Bij meldingen van relatief hoge overdosis (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid, zwakte en/of diarree, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, sufheid, slaperigheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) en/of in het gastrointestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2.000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsel.

In een ander geval van een hoge overdosis overleefde en herstelde de patiënt ook. De patiënt nam oraal 400 mg memantine. De patiënt ondervond symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals rusteloosheid, psychosen, visuele hallucinaties, toegenomen gevoeligheid voor convulsies, slaperigheid, stupor, en bewusteloosheid.

Behandeling

In geval van overdosis dient de behandeling symptomatisch te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van overdosering of intoxicatie. Standaard klinische procedures om het werkzaam bestanddeel te verwijderen, zoals maagspoeling, behandeling met actieve kool (onderbreken van potentiële enterohepatische cyclus), verzuring van de urine, geforceerde diurese, dienen te worden gebruikt indien geschikt geacht.

In het geval van tekenen van een algemene overstimulatie van het centrale zenuwstelsel (CZS) dient er voorzichtig een klinische symptomatische behandeling overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica. Overige anti-dementiegenesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijker aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, met name bij de NMDA-receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt aan zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

Klinisch onderzoek

In een cruciale monotherapiestudie naar een populatie van patiënten die lijdten aan matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden in totaal 252 poliklinische patiënten geobserveerd. In de studie werden voordelen van behandeling met memantine t.o.v. placebobehandeling aangetoond na 6 maanden (analyse van geobserveerde gevallen voor the clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

In een cruciale monotherapiestudie naar memantine bij de behandeling van lichte tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 proefpersonen geobserveerd. Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) en CIBIC-plus ($p=0,004$) in week 24 (last observation carried forward (LOCF)). In een andere monotherapiestudie bij lichte tot matige ziekte van Alzheimer werden in totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op het primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score < 20) van de zes fase III, placebo-gecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapiestudies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruiken) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer

zoveel placebo patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100%. T_{\max} ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

Distributie

Een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Bij de mens is ongeveer 80% van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5-dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend ^{14}C -memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

Eliminatie

Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd $t_{1/2}$ van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring (Cl_{tot}) op tot 170 ml/min/1,73 m², waarbij een gedeelte van de totale nierklaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

Lineariteit

Onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de k_i -waarde (k_i = remmingconstante) van memantine, die 0,5 μmol is in de frontale cortex van de mens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) alleen na doseringen die leiden tot zeer hoge pieks serumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij maternaal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kaliumsorbaat
Sorbitol E420
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

De inhoud van de fles dient binnen 3 maanden na opening te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

De fles met de gemonteerde doseerpomp mag enkel rechtop worden gehouden en rechtop worden vervoerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml (en 10 x 50 ml) in bruine glazen flessen (hydrolytische klasse II) en 100 ml in bruine glazen flessen (hydrolytische klasse III).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

Geen bijzondere vereisten.

Bij het eerste gebruik moet de doseerpomp op de fles worden geschroefd. Hiertoe dient de schroefdop van de fles te worden verwijderd door de zetegen de klok in de draaien en volledig los te schroeven van de fles (fig. 1).

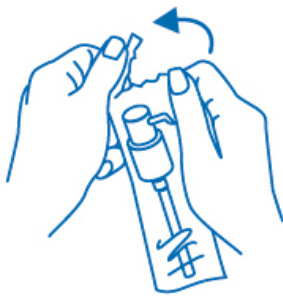
1.



Bevestiging van de doseerpomp op de fles :

De doseerpomp moet uit het plastic zakje (fig. 2) worden gehaald en op de hals van de fles worden geplaatst door het plastic buisje voorzichtig in de flesopening te laten glijden. Daarna moet de doseerpomp op de halsopening van de fles worden bevestigd door deze met de klok mee stevig aan te draaien (fig. 3). Het is de bedoeling de doseerpomp slechts éénmaal vast te schroeven vlak voor de eerste in gebruikname en deze daarna nooit meer los te schroeven.

2.



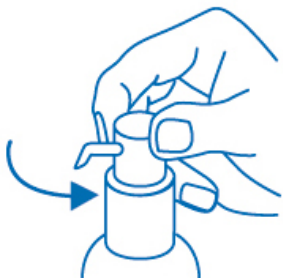
3.



Gebruik van de doseerpomp voor het vrijgeven van de oplossing :

De kop van de doseerpomp heeft twee standen en kan gemakkelijk worden gedraaid – tegen de klok in (open stand) en met de klok mee (gesloten stand). De kop van de doseerpomp mag niet worden ingedrukt wanneer die op gesloten stand staat. De oplossing kan enkel vrijkomen wanneer de kop in de open stand staat. Om dit te doen, moet de kop van de doseerpomp ongeveer één achtste van een draai worden gedraaid in de richting van de pijl totdat een lichte weerstand wordt gevoeld (fig. 4)

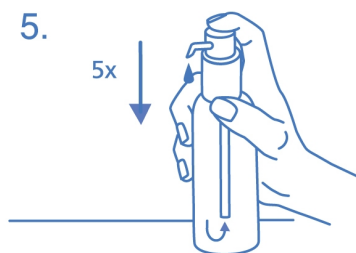
4.



De doseerpomp is nu klaar voor gebruik.

Het gebruiksklaar maken van de doseerpomp :

Bij het eerste gebruik zal de doseerpomp niet de juiste hoeveelheid drinkbare oplossing vrijgeven. Hiertoe dient de pomp op gang te worden gebracht (klaargemaakt) door vijfmaal opeenvolgend de kop van de doseerpomp volledig in te duwen. (fig. 5).



De oplossing die op deze manier vrijkomt dient te worden weggegooid. De daaropvolgende maal dat de kop van de doseerpomp volledig wordt ingeduwd (gelijk aan één pompbeweging), wordt de juiste hoeveelheid oplossing vrijgegeven (1 pompbeweging is equivalent aan 0,5 ml orale oplossing en bevat 5 mg van het actieve bestanddeel, memantinehydrochloride (fig. 6).

6.



Het correcte gebruik van de doseerpomp :

De fles moet op een vlakke horizontale ondergrond worden geplaatst, bijvoorbeeld op het tafelblad, en enkel worden gebruikt in rechtopstaande stand. Een glas met een weinig water of een lepel moet onder de tuit van de pomp worden gehouden terwijl de kop van de doseerpomp krachtig, beheerst en gelijkmatig (niet te traag) volledig recht naar beneden in de richting van de stop moet worden ingeduwd (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



De kop van de doseerpomp kan dan worden losgelaten en deze staat dan klaar voor de volgende pompbeweging.

De doseerpomp mag enkel worden gebruikt met de fles voorzien van de memantinehydrochloride-oplossing en niet met andere recipiënten en/of vloeistoffen. Mocht de pomp niet correct werken zoals

beschreven voor het bedoelde gebruik en volgens de beschreven instructies, dan moet de patiënt zijn behandelend arts of apotheker raadplegen.

Na gebruik moet de doseerpomp in gesloten stand worden gedraaid.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/005-006

EU/1/02/219/013

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2002

Datum van laatste verlenging: 15 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau(<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 5 mg filmomhulde tabletten.
Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten
Ebixa 15 mg filmomhulde tabletten
Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 4,15 mg memantine.
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 8,31 mg memantine.
Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 12,46 mg memantine.
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 16,62 mg memantine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De 5 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken witte, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de graving '5' op één zijde en 'MEM' op de andere zijde.

De 10 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele tot gele, ovale, filmomhulde tabletten met een breukgleuf met de graving "1 0" aan één zijde en "M M" aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De 15 mg filmomhulde tabletten zijn oranje tot grijs-oranje, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de graving '15' op één zijde en 'MEM' op de andere zijde.

De 20 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrood tot grijs-rood, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de graving '20' op één zijde en 'MEM' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaren is in de diagnostiek en behandeling van dementie van het Alzheimer-type.

Dosering

De behandeling mag alleen worden gestart indien een verzorger beschikbaar is voor regelmatige controle van de inname van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose moet worden gesteld conform de huidige richtlijnen. De tolerantie voor en de dosering van memantine dient op regelmatige basis opnieuw te worden beoordeeld, bij voorkeur binnen drie maanden na de start van de behandeling. Daarna dient op regelmatige basis het klinische effect van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw te worden beoordeeld volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang het therapeutisch voordeel voldoende is en de patiënt de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van memantine dient overwogen te worden wanneer het bewijs van een therapeutisch effect niet meer aanwezig is of wanneer de patiënt de behandeling niet verdraagt.

Volwassenen:

Dosistitratie

De aanbevolen startdosis is 5 mg per dag dat stapsgewijs verhoogd wordt in de eerste 4 weken van behandeling waarbij de aanbevolen onderhoudsdosering als volgt wordt bereikt:

Week 1 (dag 1-7)

Neem gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 5 mg per dag (wit tot gebroken witte, ovale, langwerpige tablet).

Week 2 (dag 8-14)

Neem gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 10 mg per dag (lichtgeel tot geel, ovaal).

Week 3 (dag 15-21)

Neem gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 15 mg per dag (grijs-oranje, ovaal-langwerpig).

Week 4 (dag 22-28)

Neem gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 20 mg per dag (grijs-rood, ovaal-langwerpig).

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 mg per dag.

Ouderen

Op basis van klinisch onderzoek is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag (eenmaal daags 20 mg), zoals hierboven wordt beschreven.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien deze dosering na minstens 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. De toediening van Ebixa is niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ebixa dient eenmaal daags oraal te worden toegediend en moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze bestanddelen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk centraal zenuwstelsel- (CZS)-gerelateerde) meer frequent of meer uitgesproken zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 “Eliminatie”) kunnen noodzaken tot een zorgvuldige controle van de patiënt. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urinewegen met *Proteus-bacteriën*.

In de meeste klinische onderzoeken zijn patiënten met een recent hartinfarct, niet-gecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie (NYHA III-IV) of ongecontroleerde hypertensie uitgesloten. Tengevolge hiervan zijn er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar en patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

Ebixa bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door farmacologische effecten en het werkingsmechanisme van memantine kunnen de volgende interacties optreden:

- De werkingswijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen verminderd zijn. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA-antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombinetijd of de INR zorgvuldig te volgen.

In farmacokinetische (PK)-onderzoeken bij jonge gezonde proefpersonen blootgesteld aan een enkele dosis memantine werd geen relevante interactie waargenomen tussen de werkzame bestanddelen met glibenclamide/metformine of donepezil.

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde proefpersonen werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen remming van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van memantine bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen van memantine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft Ebixa een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij uiterst voorzichtig moeten zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar lichte tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met Ebixa behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen met Ebixa niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de Ebixa-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slapeloosheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met Ebixa in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen, volgens de hierna vermelde overeenkomst: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	FREQUENTIE	BIJWERKING
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak Soms Soms Niet bekend	Slaperigheid Verwardheid Hallucinaties ¹ Psychotische reacties ²
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Vaak Soms Zeer zelden	Duizeligheid Evenwichtsstoornissen Abnormale loop Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak Soms	Hypertensie Veneuze trombose/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Obstipatie Braken Pancreatitis ²
Lever- en galaandoeningen	Vaak Niet bekend	Verhoogde leverfunctietest Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Hoofdpijn Vermoeidheid

¹Hallucinaties zijn vooral waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

²Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosis

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosis uit klinische studies en postmarketing ervaringen.

Symptomen

Bij meldingen van relatief hoge overdosering (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid, zwakte en/of diarree, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, sufheid, slaperigheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) en/of in het gastrointestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien

en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsel.

In een ander geval van een hoge overdosis overleefde en herstelde de patiënt ook. De patiënt nam oraal 400 mg memantine. De patiënt ondervond symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals rusteloosheid, psychosen, visuele hallucinaties, toegenomen gevoeligheid voor convulsies, slaperigheid, stupor, en bewusteloosheid.

Behandeling

In geval van overdosis dient de behandeling symptomatisch te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van overdosering of intoxicatie. Standaard klinische procedures om het werkzaam bestanddeel te verwijderen, zoals maagspoeling, behandeling met actieve kool (onderbreken van potentiële enterohepatische cyclus), verzuring van de urine, geforceerde diurese, dienen te worden gebruikt indien geschikt geacht.

In het geval van tekenen van een algemene overstimulatie van het centrale zenuwstelsel (CZS) dient er voorzichtig een klinische symptomatische behandeling overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica. Overige anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijker aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, met name bij de NMDA-receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt aan zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

Klinisch onderzoek

In een beslissende monotherapie-studie bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. In de studie werden voordelen van memantine behandeling t.o.v. placebobehandeling aangetoond na 6 maanden (observed cases analyse voor clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

In een beslissende monotherapie memantine studie bij de behandeling van lichte tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten geïncludeerd. Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) en CIBIC-plus ($p=0,004$) in week 24 (last observation carried forward (LOCF)). In een andere monotherapie-studie bij lichte tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op het primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score < 20) van de zes fase III, placebo-gecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapie-studies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie

domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer zoveel placebo patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100%. T_{max} ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

Distributie

Een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Bij de mens is ongeveer 80% van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5-dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend ^{14}C -memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

Eliminatie

Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd $t_{1/2}$ van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring (Cl_{tot}) op tot 170 ml/min/1,73 m², waarbij een gedeelte van de totale nierklaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

Lineariteit

Onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de k_i -waarde (k_i = remmingconstante) van memantine, die 0,5 μ mol is in de frontale cortex van de mens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) alleen na doseringen die leiden tot zeer hoge pieks serumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch

onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij matернаal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern 5/10/15/20 mg filmomhulde tabletten:

Microkristallijne cellulose

Natriumcroscarmellose

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Tabletcoating 5/10/15/20 mg filmomhulde tabletten:

Hypromellose

Macrogol 400

Titaniumdioxide

Toevoeging voor 10 mg filmomhulde tabletten:

IJzeroxide geel

Toevoeging voor 15 mg en 20 mg filmomhulde tabletten:

IJzeroxide geel en rood

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 28 filmomhulde tabletten in 4 PVDC/PE/PVC/Al blisterverpakkingen of PP/Al blisterverpakkingen met 7 filmomhulde tabletten van 5 mg, 7 filmomhulde tabletten van 10 mg, 7 filmomhulde tabletten van 15 mg en 7 filmomhulde tabletten van 20 mg.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/022
EU/1/02/219/036

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2002
Datum van laatste verlenging: 15 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
DENEMARKEN

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten
Memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride (overeenkomend met 8,31 mg memantine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
49 x 1 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
70 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/016 14 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/007 28 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/001 30 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/017 42 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/010 49 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/002 50 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/008 56 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/014 56 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/018 70 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/019 84 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/020 98 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/015 98 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/003 100 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/011 100 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/009 112 filmomhulde tabletten.

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ebixa 10 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**DOOS ALS TUSSENVERPAKKING / ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten
Memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride (overeenkomend met 8,31 mg memantine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/021 980 (10 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten
EU/1/02/219/012 1000 (20 verpakkingen van 50) filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ebixa 10 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

WIKKELETIKET OP MULTIVERPAKKINGEN OMWIKKELD IN FOLIE (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten
Memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride (overeenkomend met 8,31 mg memantine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Multiverpakking met 980 (10 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten.

Multiverpakking met 1000 (20 verpakkingen van 50) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/021 980 (10 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten
EU/1/02/219/012 1000 (20 verpakkingen van 50) filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ebixa 10 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD:

BLISTERVERPAKKING VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten
Memantinehydrochloride

**2. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE
KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik
Memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke pompbeweging geeft 0,5 ml oplossing vrij welke 5 mg memantinehydrochloride bevat wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De oplossing bevat ook kaliumsorbaat en sorbitol E420.
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor oraal gebruik
50 ml.
100 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Eenmaal per dag
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Na openen binnen 3 maanden gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/005 50 ml.
EU/1/02/219/006 100 ml.

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE
KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD:**

**DOOS EN ETIKET VOOR FLES ALS TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN
MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik
memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke pompbeweging geeft 0,5 ml oplossing vrij welke 5 mg memantinehydrochloride bevat wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De oplossing bevat tevens kaliumsorbaat en sorbitol E420.
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor oraal gebruik

50 ml

Onderdeel van multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Eenmaal per dag
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

Na openen binnen 3 maanden gebruiken

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

E/1/02/219/013 500 ml (10 flessen van 50 ml)

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

WIKKELETIKET OP MULTIVERPAKKINGEN OMWIKKELD IN FOLIE (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke pompbeweging geeft 0,5 ml oplossing vrij welke 5 mg memantinehydrochloride bevat wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De oplossing bevat tevens kaliumsorbaat en sorbitol E420.
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor oraal gebruik

Multiverpakking: 500 ml (10 flessen van 50 ml) oplossing voor oraal gebruik.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Eenmaal per dag
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C
Na openen binnen 3 maanden gebruiken

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/013 500 ml (10 flessen van 50 ml)

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN MOETEN WORDEN VERMELD:**DOOS VOOR 28 TABLETTEN – STARTVERPAKKING – 4 –WEEKS
BEHANDELINGSSHEMA****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ebixa 5 mg filmomhulde tabletten.
Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten.
Ebixa 15 mg filmomhulde tabletten.
Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten.
Memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 4,15 mg memantine.
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 8,31 mg memantine
Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 12,46 mg memantine
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 16,62 mg memantine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Startverpakking
Elke verpakking van 28 filmomhulde tabletten voor een 4-weeks behandelingsschema bevat:
7 filmomhulde tabletten van Ebixa 5 mg
7 filmomhulde tabletten van Ebixa 10 mg
7 filmomhulde tabletten van Ebixa 15 mg
7 filmomhulde tabletten van Ebixa 20 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Eenmaal daags
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Neem slechts één tablet per dag.

Ebixa 5 mg
Memantinehydrochloride
Week 1, Dag 1 2 3 4 5 6 7
7 Filmomhulde tabletten Ebixa 5 mg

Ebixa 10 mg
Memantinehydrochloride
Week 2, Dag 8 9 10 11 12 13 14
7 Filmomhulde tabletten Ebixa 10 mg

Ebixa 15 mg
Memantinehydrochloride
Week 3, Dag 15 16 17 18 19 20 21
7 Filmomhulde tabletten Ebixa 15 mg

Ebixa 20 mg
Memantinehydrochloride
Week 4, Dag 22 23 24 25 26 27 28
7 Filmomhulde tabletten Ebixa 20 mg

Neem contact op met uw arts om met de behandeling door te gaan.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/022 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/036 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg filmomhulde tabletten.

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ebixa 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten
Memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 16,62 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten.
28 filmomhulde tabletten.
42 filmomhulde tabletten.
49 x 1 filmomhulde tabletten.
56 filmomhulde tabletten.
56 x 1 filmomhulde tabletten.
70 filmomhulde tabletten.
84 filmomhulde tabletten.
98 filmomhulde tabletten.
98 x 1 filmomhulde tabletten.
100 x 1 filmomhulde tabletten.
112 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Eenmaal daags
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/023 14 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/024 28 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/025 42 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/026 49 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/027 56 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/028 56 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/029 70 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/030 84 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/031 98 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/032 98 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/033 100 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/034 112 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/037 14 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/038 28 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/039 42 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/040 49 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/041 56 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/042 56 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/043 70 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/044 84 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/045 98 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/046 98 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/047 100 x 1 filmomhulde tabletten.
EU/1/02/219/048 112 filmomhulde tabletten.

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ebixa 20 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**DOOS VOOR TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN
MULTIVERPAKKING (ZONDER “BLUE BOX”)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten
Memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 16,62 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multi-verpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Eenmaal daags
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/035 840 (20 verpakkingen van 42) filmomhulde tabletten
EU/1/02/219/049 840 (20 verpakkingen van 42) filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ebixa 20 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**WIKKELETIKET VAN DE MULTIVERPAKKING DIE OMWIKKELD IS IN FOLIE
(INCLUSIEF “BLUE BOX”)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten
Memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 16,62 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Multiverpakking: 840 (20 verpakkingen van 42) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Eenmaal daags
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM.JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/035 840 (20 verpakkingen van 42) filmomhulde tabletten
EU/1/02/219/049 840 (20 verpakkingen van 42) filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ebixa 20 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten
Memantinehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM.JJJJ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. OVERIGE

ma → di → wo → do → vr → za → zo

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten memantinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ebixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ebixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ebixa bevat de werkzame stof memantinehydrochloride. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementie-middelen.

Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Ebixa behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Ebixa werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Ebixa wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een voorgeschiedenis heeft van epileptische aanvallen
- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) heeft gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Ebixa regelmatig opnieuw door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege een gestoorde nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg, dient uw arts de dosering van uw geneesmiddel wellicht aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als amantadine (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson), ketamine (een stof die algemeen gebruikt wordt voor narcose), dextromethorfan (algemeen gebruikt tegen hoest) en andere NMDA-antagonisten dient te worden vermeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ebixa wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ebixa nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaatgebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Ebixa, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

- amantadine, ketamine, dextromethorfan
- dantroleen, baclofen
- cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine
- hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)
- anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)
- anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)
- barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)
- dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)
- neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)
- orale anticoagulantia

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Ebixa inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet), omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Vrouwen die Ebixa innemen, dienen geen borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of machines veilig kunt bedienen. Ebixa kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Ebixa bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dit wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering van Ebixa voor volwassenen en ouderen is 20 mg, eenmaal daags. Om het risico van bijwerkingen te verkleinen wordt deze dosis geleidelijk opgebouwd volgens het weergegeven dagelijkse behandelingschema.

week 1	een halve tablet van 10 mg
week 2	een tablet van 10 mg
week 3	anderhalve tablet van 10 mg
week 4 en daarna	Twee tabletten van 10 mg eenmaal daags

De gebruikelijke aanvangsdosis is éénmaal per dag een halve tablet (1 x 5 mg) in de eerste week. Dit wordt verhoogd tot een tablet eenmaal daags (1 x 10 mg) in de tweede week en tot 1½ tablet eenmaal daags in de derde week. Vanaf de vierde week is de gebruikelijke dosering 2 tabletten eenmaal daags (1 x 20 mg).

Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

Toediening

Ebixa dient eenmaal per dag via de mond te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op hetzelfde tijdstip van de dag. De tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. De tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling

U kunt Ebixa innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

Heeft u te veel van dit middelgebruikt?

- Over het algemeen heeft het gebruik van te veel Ebixa geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- Als u een grote overdosis Ebixa heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Ebixa in te nemen, wacht u en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

Vaak (bij 1 tot 10 gebruikers op de 100):

- hoofdpijn, slaperigheid, obstipatie, verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

Soms (bij 1 tot 10 gebruikers op de 1.000):

- vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklonteringen in de aderen (trombose/tromboembolie).

Zeer zelden (bij minder dan 1 gebruiker op de 10.000):

- toevallen/stuipen.

Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)

- pancreatitis, leverontsteking (hepatitis) en psychotische reacties

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is memantinehydrochloride. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride wat overeenkomt met 8,31 mg memantine.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide en magnesiumstearaat (alles in de kern van het tablet), en hypromellose, macrogol 400, titaniumdioxide (E 171) en ijzeroxide geel (E 172) (alles in de omhulling van het tablet).

Hoe ziet Ebixa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ebixa filmomhulde tabletten zijn lichtgele tot gele, ovale, filmomhulde tabletten met een breukgleuf en de inscripties “1 0” aan één zijde en “M M” aan de andere zijde. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

Ebixa filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14 tabletten, 28 tabletten, 30 tabletten, 42 tabletten, 49 x 1 tabletten, 50 tabletten, 56 tabletten, 56 x 1 tabletten, 70 tabletten, 84 tabletten, 98 tabletten, 98 x 1 tabletten, 100 tabletten, 100 x 1 tabletten, 112 tabletten, 980 tabletten (10 x 98) of 1000 (20 x 50) tabletten. De verpakkingen met 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten zijn eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Malta

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland
Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti
Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα
Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España
Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France
Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska
Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland
Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος
Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
H. Lundbeck A/S, Dānija
Tel: + 45 36301311

H. Lundbeck A/S, Denmark
Tel: + 45 36301311

Nederland
Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge
H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich
Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska
Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România
Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija
Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika
Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland
Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige
H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom (Northern Ireland)
Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik memantinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ebixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ebixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ebixa bevat de werkzame stof memantinehydrochloride. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementie-middelen.

Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Ebixa behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Ebixa werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Ebixa wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een voorgeschiedenis heeft van epileptische aanvallen
- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) heeft gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Ebixa regelmatig opnieuw door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege een gestoorde nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg, dient uw arts de dosering van uw geneesmiddel wellicht aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als amantadine (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson), ketamine (een stof die algemeen gebruikt wordt voor narcose), dextromethorfan (algemeen gebruikt tegen hoest) en andere NMDA-antagonisten dient te worden vermeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ebixa wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ebixa nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Ebixa, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

- amantadine, ketamine, dextromethorfan
- dantroleen, baclofen
- cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine
- hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)
- anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)
- anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)
- barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)
- dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)
- neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)
- orale anticoagulantia

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Ebixa inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet), omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Vrouwen die Ebixa innemen, dienen geen borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of veilig machines kunt bedienen. Ebixa kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Ebixa bevat sorbitol en kalium

Dit geneesmiddel bevat 100 mg sorbitol per gram, overeenkomend met 200 mg/4 pompbewegingen. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt. Uw arts zal u advies geven.

Bovendien bevat dit geneesmiddel kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis; dat wil zeggen dat het zo goed als kaliumvrij is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Eén pompbeweging bevat 5 mg memantinehydrochloride.

De aanbevolen dosering van Ebixa voor volwassenen en ouderen is vier volledige pompbewegingen overeenkomend met 20 mg eenmaal per dag. Om het risico van bijwerkingen te verkleinen wordt deze dosis geleidelijk opgebouwd volgens het weergegeven dagelijkse behandelingsschema.

week 1	één pompbeweging
week 2	twee pompbewegingen
week 3	drie pompbewegingen
week 4 en daarna	vier pompbewegingen

De gebruikelijke aanvangsdosis is éénmaal per dag één pompbeweging (1 x 5 mg) in de eerste week. Deze dosis wordt in de tweede week verhoogd tot twee pompbewegingen eenmaal per dag (1 x 10 mg) en in de derde week tot drie pompbewegingen eenmaal per dag (1 x 15 mg). Vanaf de vierde week is de aanbevolen dosering vier pompbewegingen eenmaal per dag (1 x 20 mg).

Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

Toediening

Ebixa dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u dit regelmatig, elke dag te nemen op hetzelfde tijdstip van de dag. De oplossing dient met een beetje water te worden ingenomen. De oplossing kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Voor uitgebreide instructies over de bereiding en de manipulatie van het product, zie eind van deze bijsluiter.

Duur van de behandeling

U kunt Ebixa innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

- Over het algemeen heeft het gebruik van te veel Ebixa geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- Als u een grote overdosis Ebixa heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Ebixa in te nemen, wacht u en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

Vaak (bij 1 tot 10 gebruikers op de 100):

- hoofdpijn, slaperigheid, obstipatie, verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

Soms (bij 1 tot 10 gebruikers op de 1.000):

- vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklontering in de aderen (trombose/tromboembolie).

Zeer zelden (bij minder dan 1 gebruiker op de 10.000):

- toevallen/stuipen.

Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)

- pancreatitis, leverontsteking (hepatitis) en psychotische reacties

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de flesverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

De inhoud van de fles dient binnen 3 maanden na opening te worden gebruikt.

De fles met de bevestigde pomp moet altijd rechtop worden gehouden en rechtop worden vervoerd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is memantinehydrochloride. Elke pompbeweging levert 0,5 ml oplossing welke 5 mg memantinehydrochloride bevat wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.
- De andere stoffen in dit middel zijn kaliumsorbaat, sorbitol E420 en gezuiverd water.

Hoe ziet Ebixa er uit en hoeveel zit er in een verpakking

Ebixa oplossing voor oraal gebruik komt voor als een heldere, kleurloze tot geelachtige oplossing. Ebixa oplossing voor oraal gebruik is verkrijgbaar in flessen van 50 ml, 100 ml of 10 x 50 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S, Dānija
Tel: + 45 36301311

Malta

H. Lundbeck A/S, Denmark
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom (Northern Ireland)

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Instructies voor een goed gebruik van de pomp

De oplossing mag niet rechtstreeks vanuit de fles of de pomp in de mond worden gegoten of gepompt. Meet de dosis af door middel van de pomp in een lepel of een glas met een weinig water.

Schroef de draaidop van de fles :

Draai de dop tegen de klok in, volledig los en verwijder hem (fig. 1)

1.



De doseerdop op de fles bevestigen :

Haal de doseerpomp uit het plastic zakje (fig. 2) en plaats het op de hals van de fles. Laat het plastic buisje voorzichtig in de fles glijden. Schroef de doseerpomp met de klok mee stevig vast op de hals van de fles (fig. 3). De doseerpomp moet maar eenmaal vastgeschroefd worden bij het voor het eerst in gebruik nemen en mag daarna niet meer worden losgeschroefd.

2.



3.

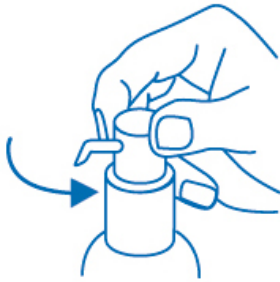


Hoe de pomp werkt :

De doseerpompkop heeft twee standen en is gemakkelijk te draaien :
tegen de klok in om te openen en
met de klok mee om te sluiten.

De kop van de doseerpomp mag niet worden ingedrukt wanneer die in gesloten stand staat. De oplossing kan enkel vrijkomen in open stand. Om te openen, draai de kop van de pomp in de richting van de pijl totdat verder draaien onmogelijk wordt (ongeveer één achtste van een draai, fig. 4). De doseerpomp is dan klaar voor gebruik.

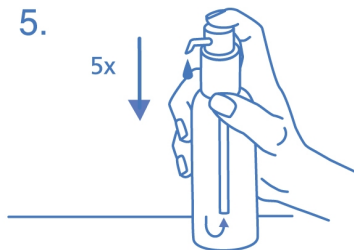
4.



De doseerpomp gebruiksklaar maken :

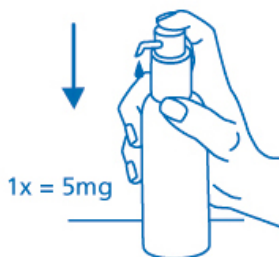
Wanneer voor de eerste maal gebruikt, zal de doseerpomp niet de juiste hoeveelheid oplossing voor oraal gebruik vrijgeven. Vandaar dat de pomp gebruiksklaar moet worden gemaakt door vijfmaal achtereenvolgens de kop van de doseerpomp volledig in te drukken (fig. 5).

5.



De zo vrijgekomen oplossing dient weggegooid te worden. De volgende keer dat de doseerpomp volledig neerwaarts wordt gedrukt (gelijk aan één pompbeweging), komt de juiste dosis vrij (fig. 6).

6.



Juist gebruik van de doseerpomp :

Plaats de fles op een vlak, horizontaal oppervlak, bijvoorbeeld op een tafelblad, en gebruik hem uitsluitend rechtopstaand. Hou een glas met wat water of een lepel onder de spuitkop. Druk de kop van de pomp op vastberaden, beheerste maar gelijkmatige wijze naar beneden – niet te traag (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



De kop van de doseerpomp kan nu worden losgelaten en staat klaar voor de volgende pompbeweging.

De doseerpomp mag enkel worden gebruikt met de Ebixa oplossing in de hiertoe voorziene fles, niet voor andere vloeistoffen of containers. Als de pomp niet goed werkt, raadpleeg uw arts of apotheker. Sluit de doseerpomp na gebruik van Ebixa.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ebixa 5 mg filmomhulde tabletten
Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten
Ebixa 15 mg filmomhulde tabletten
Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten
memantinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ebixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ebixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ebixa bevat de werkzame stof memantinehydrochloride. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementie-middelen.

Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-Methyl-D-Aspartaat (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Ebixa behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Ebixa werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Ebixa wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een voorgeschiedenis heeft van epileptische aanvallen

- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) heeft gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Ebixa regelmatig opnieuw door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege een gestoorde nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg, dient uw arts de dosering van uw geneesmiddel wellicht aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als amantadine (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson), ketamine (een stof die algemeen gebruikt wordt voor narcose), dextromethorfan (algemeen gebruikt tegen hoest) en andere NMDA-antagonisten dient te worden vermeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ebixa wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ebixa nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Ebixa, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

- amantadine, ketamine, dextromethorfan
- dantroleen, baclofen
- cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine
- hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)
- anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)
- anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)
- barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)
- dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)
- neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)
- orale anticoagulantia

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Ebixa inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet), omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Vrouwen die Ebixa innemen, dienen geen borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of machines veilig kunt bedienen. Ebixa kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Ebixa bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De Ebixa startverpakking wordt enkel gebruikt om te starten met de behandeling van Ebixa.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen Ebixa behandelingsdosis van 20 mg per dag wordt geleidelijk opgebouwd in de eerste 3 weken van de behandeling. Het behandelingsschema wordt ook aangegeven op de startverpakking. Gebruik eenmaal daags een tablet..

Week 1 (dag 1-7):

Neem een 5 mg tablet eenmaal daags (wit tot gebroken wit, ovaal, langwerpig) gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14):

Neem een 10 mg tablet eenmaal daags (lichtgeel tot geel, ovaal) gedurende 7 dagen.

Week 3 (dag 15-21):

Neem een 15 mg tablet eenmaal daags (grijs-oranje, ovaal en bol aan beide kanten) gedurende 7 dagen.

Week 4 (dag 22-28):

Neem een 20 mg tablet eenmaal daags (grijs-rode, ovaal en bol aan beide kanten) gedurende 7 dagen.

week 1	5 mg tablet
week 2	10 mg tablet
week 3	15 mg tablet
week 4 en daarna	20 mg tabletten eenmaal daags

Onderhoudsdosering

De aanbevolen dagelijkse dosis is 20 mg éénmaal daags.

Voor het voortzetten van de behandeling, gelieve uw arts te raadplegen.

Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

Toediening

Ebixa dient eenmaal per dag via de mond te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op hetzelfde tijdstip van de dag. De tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. De tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling

U kunt Ebixa innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

- Over het algemeen heeft het gebruik van te veel Ebixa geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- Als u een grote overdosis Ebixa heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Ebixa in te nemen, wacht u en neemt u uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

Vaak (bij 1 tot 10 gebruikers op de 100):

- hoofdpijn, slaperigheid, obstipatie, verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

Soms (bij 1 tot 10 gebruikers op de 1.000):

- vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklontering in de aderen (trombose/tromboembolie).

Zeer zelden (bij minder dan 1 gebruiker op de 10.000):

- toevallen/stuipen.

Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)

- pancreatitis, leverontsteking (hepatitis) en psychotische reacties

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is memantinehydrochloride. Elke tablet bevat 5/10/15/20 mg memantinehydrochloride wat overeenkomt met 4,15/8,31/12,46/16,62 mg memantine.
- De andere stoffen in dit middel zijn voor Ebixa 5, 10, 15 en 20 mg filmomhulde tabletten microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide en magnesiumstearaat (alles in de kern van de tablet), en hypromellose, macrogol 400, titaniumdioxide (E171). Daarnaast voor Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten ijzeroxide geel (E 172) en voor Ebixa 15 mg en Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten ijzeroxide geel en rood (E172) (alles in de omhulling van de tablet).

Hoe ziet Ebixa er uit en hoeveel zit er in de verpakking

Ebixa 5 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de graving '5' op één zijde en 'MEM' op de andere zijde.

Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele tot gele, ovale, filmomhulde tabletten met een breukgleuf en de inscripties "1 0" aan één zijde en "M M" aan de andere zijde. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

Ebixa 15 mg filmomhulde tabletten zijn oranje tot grijs-oranje, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de graving '15' op één zijde en 'MEM' op de andere zijde.

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrood tot grijs-rode, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de graving '20' op één zijde en 'MEM' op de andere zijde.

Een behandelingsstartverpakking bevat 28 tabletten in 4 doordrukstips met 7 tabletten Ebixa 5 mg, 7 tabletten Ebixa 10 mg, 7 tabletten Ebixa 15 mg en 7 tabletten Ebixa 20 mg.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en Fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Lietuva

H. Lundbeck A/S, Dānija
Tel: + 45 36301311

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S, Denmark
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

Latvija

H. Lundbeck A/S, Dānija
Tel: + 45 36301311

United Kingdom (Northern Ireland)

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten memantinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ebixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ebixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ebixa bevat de werkzame stof memantinehydrochloride. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementie-middelen.

Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Ebixa behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Ebixa werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Ebixa wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een voorgeschiedenis heeft van epileptische aanvallen
- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) heeft gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Ebixa regelmatig opnieuw door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege een gestoorde nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg, dient uw arts de dosering van uw geneesmiddel wellicht aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als amantadine (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson), ketamine (een stof die algemeen gebruikt wordt voor narcose), dextromethorfan (algemeen gebruikt tegen hoest) en andere NMDA-antagonisten dient te worden vermeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ebixa wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ebixa nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Ebixa, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

- amantadine, ketamine, dextromethorfan
- dantroleen, baclofen
- cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine
- hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)
- anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)
- anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)
- barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)
- dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)
- neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)
- orale anticoagulantia

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Ebixa inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet), omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Vrouwen die Ebixa innemen, dienen geen borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of machines veilig kunt bedienen. Ebixa kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Ebixa bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering van Ebixa voor volwassenen en ouderen is 20 mg, eenmaal daags. Om het risico van bijwerkingen te verkleinen wordt deze dosis geleidelijk opgebouwd volgens het weergegeven dagelijkse behandelingschema. Voor het opbouwen van de dosering zijn andere tabletsterkten verkrijgbaar.

In het begin van de behandeling begint u met Ebixa 5 mg filmomhulde tabletten eenmaal daags. Dit wordt wekelijks verhoogd met 5 mg totdat de aanbevolen onderhoudsdosering is bereikt. De aanbevolen onderhoudsdosering is eenmaal daags 20 mg, wat in het begin van de vierde week wordt bereikt.

Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

Toediening

Ebixa dient eenmaal per dag via de mond te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op hetzelfde tijdstip van de dag. De tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. De tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling

U kunt Ebixa innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

- Over het algemeen heeft het gebruik van te veel Ebixa geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".
- Als u een grote overdosis Ebixa heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Ebixa in te nemen, wacht u en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

Vaak (bij 1 tot 10 gebruikers op de 100):

- hoofdpijn, slaperigheid, obstipatie, verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

Soms (bij 1 tot 10 gebruikers op de 1.000):

- vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklontering in de aderen (trombose/tromboembolie).

Zeer zelden (bij minder dan 1 gebruiker op de 10.000):

- toevallen/stuipen.

Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)

- pancreatitis, leverontsteking (hepatitis) en psychotische reacties

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is memantinehydrochloride. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride wat overeenkomt met 16,62 mg memantine).
- De andere stoffen in dit middel zijn, microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide en magnesiumstearaat (alles in de kern van de tablet), en hypromellose, macrogol 400, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide geel en rood (E172) (alles in de omhulling van de tablet).

Hoe ziet Ebixa eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrood tot grijs-rode, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de graving '20' op één zijde en 'MEM' op de andere zijde. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

Ebixa filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14 tabletten, 28 tabletten, 42 tabletten, 49 x 1 tabletten, 56 tabletten, 56 x 1 tabletten, 70 tabletten, 84 tabletten, 98 tabletten, 98 x 1 tabletten, 100 x 1 tabletten, 112 tabletten of 840 (20 x 42) tabletten.

De verpakkingen met 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten zijn eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Malta

H. Lundbeck A/S, Denmark
Tel: + 45 36301311

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S, Dānija
Tel: + 45 36301311

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom (Northern Ireland)

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).