

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axura 10 mg filmomhulde tabletten

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg filmomhulde tabletten

Axura 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Axura 10 mg filmomhulde tabletten

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

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg memantine hydrochloride overeenkomend met 4,15 mg memantine.

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

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg memantine hydrochloride overeenkomend met 12,46 mg memantine.

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

Axura 20 mg filmomhulde tabletten

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Axura 10 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele tot gele, ovale, filmomhulde tablet met een breukgleuf en de inscripties “1-0” aan één zijde en “M M” aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg filmomhulde tabletten

De 5 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met op de ene zijde ‘5’ en op de andere zijde ‘MEM’ gegraveerd.

De 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 2 gelijke helften worden gedeeld.

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

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

Axura 20 mg filmomhulde tabletten

Lichtrood tot grijs-rood, ovaal-langwerpige tabletten met op de ene zijde ‘20’ en op de andere zijde ‘MEM’ gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van 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 ervaring heeft in de diagnose 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 geneesmiddelpreparaat 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.

Axura 10 mg filmomhulde tabletten

Volwassenen

Dosistitratie

De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op ongewenste effecten 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 een halve 10 mg filmomhulde tablet (5 mg) per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14):

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

Week 3 (dag 15-21):

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

Vanaf week 4:

De patiënt dient twee 10 mg filmomhulde tabletten (20 mg) per dag in te nemen.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering 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 (twee tabletten van 10 mg eenmaal daags), zoals hierboven wordt beschreven.

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg filmomhulde tabletten

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):

De patient dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 5 mg (wit tot gebroken wit, ovaal-langwerpig) per dag in te nemen.

Week 2 (dag 8-14):

De patient dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 10 mg (lichtgeel tot geel, ovaal) per dag in te nemen.

Week 3 (dag 15-21):

De patient dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 15 mg (grijs-oranje, ovaal-langwerpig) per dag in te nemen.

Week 4 (dag 22-28):

De patient dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet (grijs-rood, ovaal-langwerpig) per dag in te nemen.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering 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 (20 mg eenmaal daags), zoals hierboven wordt beschreven.

Axura 20 mg filmomhulde tabletten

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):

De patient dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 5 mg (wit tot gebroken wit, ovaal-langwerpig) per dag in te nemen.

Week 2 (dag 8-14):

De patient dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 10 mg (lichtgeel tot geel, ovaal) per dag in te nemen.

Week 3 (dag 15-21):

De patient dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 15 mg (grijs-oranje, ovaal-langwerpig) per dag in te nemen.

Week 4 (dag 22-28):

De patient dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet (grijs-rood, ovaal-langwerpig) per dag in te nemen.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering 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 (20 mg eenmaal daags), zoals hierboven wordt beschreven.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde 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 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 milde 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. Toediening van Axura bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Axura bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Axura dient eenmaal daags te worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip. De filmomhulde tabletten kunnen met en 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 verbindingen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk Centraal Zenuwstelsel- CZS-gerelateerde) meer frequent of meer geprononceerd 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 urineweg 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; patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg ‘natriumvrij’.

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 worden verminderd. 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 prothrombine tijd of de INR zorgvuldig te volgen.

In farmacokinetische (PK)-onderzoeken bij jonge gezonde vrijwilligers blootgesteld aan een enkele dosis memantine werd geen relevante werkzaam bestanddeel - werkzaam bestanddeel interactie waargenomen met metformine/glibenclamide of donepezil.

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

Memantine veroorzaakte geen inhibitie 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 klinische gegevens beschikbaar over aan memantine blootgestelde zwangerschappen. 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 nadelige effecten gezien in vruchtbaarheidsstudies in mannelijke en vrouwelijke dieren.

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 Axura een lichte tot

matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd grote voorzichtigheid in acht te nemen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar milde tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met Axura behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen niet van die bij de placebobe-handeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de Axura-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%).

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met Axura in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

Tabellarische lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar orgaansysteem, met de volgende omrekening: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) zeer zelden ($< 1/10.000$) niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens).

| SYSTEEM/ORGAANKLASSE | FREQUENTIE | BIJWERKINGEN |
|---|-------------|------------------------------------|
| 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 |

¹ Hallucinaties zijn met name gezien bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

² Sporadische 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 voorvallen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Axura.

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 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 en zwakte, 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, slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) of het gastro-intestinale 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 letsels.

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 de 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: 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 milde 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 milde tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op de 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 eigenschappen

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 van 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 = inhibitieconstante) 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 alleen neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) 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 onder 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

Axura 10 mg filmomhulde tabletten

Kern tablet

Microkristallijne cellulose

Natriumcroscarmellose

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulling tablet

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E 171)
IJzeroxide geel (E 172)

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg filmomhulde tabletten

Kern 5, 10, 15, 20 mg filmomhulde tablet

Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling 5, 10, 15 en 20 mg filmomhulde tablet

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E 171)

Toevoeging voor 10 mg filmomhulde tabletten:

IJzeroxide geel (E 172)

Toevoeging voor 15 mg en 20 mg filmomhulde tabletten:

IJzeroxide geel en rood (E 172)

Axura 20 mg filmomhulde tabletten

Kern tablet

Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling tablet

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E 171)
IJzeroxide geel en rood (E 172)

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

Axura 10 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakkingen met 7, 10, 14 of 20 tabletten per (Alu/PP) blisterstrip. Er zijn verpakkingen verkrijgbaar met 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100, 112 tabletten, en multiverpakkingen met 840 (20 x 42), 980 (10 x 98) of 1000 (20 x 50) tabletten.

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg filmomhulde tabletten

Elke verpakking bevat 28 filmomhulde tabletten in 4 PVDC/PE/PVC/AI blister of PP/AI blisters 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.

Axura 20 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakkingen met 14 tabletten per PVDC/PE/PVC/AI blister of PP/AI blisterstrip. Er zijn verpakkingen verkrijgbaar met 14, 28, 42, 56, 98 tabletten. Multiverpakkingen met 840 (20 x 42) tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

Axura 10 mg filmomhulde tabletten

EU/1/02/218/001
EU/1/02/218/002
EU/1/02/218/003
EU/1/02/218/007
EU/1/02/218/008
EU/1/02/218/009
EU/1/02/218/010
EU/1/02/218/012
EU/1/02/218/013
EU/1/02/218/014
EU/1/02/218/015
EU/1/02/218/030

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/02/218/016
EU/1/02/218/023

Axura 20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/02/218/017
EU/1/02/218/018
EU/1/02/218/019
EU/1/02/218/020
EU/1/02/218/021
EU/1/02/218/022
EU/1/02/218/024

EU/1/02/218/025
EU/1/02/218/026
EU/1/02/218/027
EU/1/02/218/028
EU/1/02/218/029

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 17 mei 2002
Datum van laatste hernieuwing: 20 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axura 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g oplossing bevat 10 mg memantine hydrochloride overeenkomend met 8,31 mg memantine.

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

Hulpstoffen: Elke milliliter oplossing bevat 100 mg sorbitol (E 420), zie sectie 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 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 ervaring heeft in de diagnose en behandeling van dementie van het Alzheimerstype.

Dosering

De behandeling mag alleen worden gestart indien een verzorger beschikbaar is voor regelmatige controle van de inname van het geneesmiddelpreparaat 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 eenmaal daags. 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 van de oplossing (5 mg), overeenkomend met één pompbeweging, per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14):

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

Week 3 (dag 15-21):

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

Vanaf week 4:

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

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering is 20 mg (2 ml van de oplossing, overeenkomend met vier pompbewegingen) per dag.

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een milde 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. Toediening van Axura bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Axura bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Axura moet eenmaal daags elke dag op dezelfde tijd worden ingenomen. 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 voor de bereiding en de 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 verbindingen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk Centraal Zenuwstelsel (CZS)-gerelateerd) meer frequent of meer geprononceerd 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 urineweg 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; patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

Hulpstoffen: De orale oplossing bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Verder bevat dit geneesmiddel kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. is 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 worden verminderd. Gelijktijdige toediening van memantine met het 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 wegens 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 prothrombine tijd of de INR zorgvuldig te volgen.

In farmacokinetische (PK)-onderzoeken bij jonge gezonde vrijwilligers blootgesteld aan een enkele dosis memantine werd geen relevante werkzaam bestanddeel-werkzaam bestanddeel interactie waargenomen met metformine/glibenclamide of donepezil.

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

Memantine veroorzaakte geen inhibitie 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 klinische gegevens beschikbaar over aan memantine blootgestelde zwangerschappen. 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 nadelige effecten gezien in vruchtbaarheidsstudies in mannelijke en vrouwelijke dieren.

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 Axura een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd grote voorzichtigheid in acht te nemen bij het autorijden of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar milde tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met Axura behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de Axura-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%).

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met Axura in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

Tabellarische lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar orgaansysteem, met de volgende omrekening: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$) zeer zelden ($< 1/10.000$) niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens).

| SYSTEEM/ORGAANKLASSE | FREQUENTIE | BIJWERKINGEN |
|---------------------------------------|------------|--------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Soms | Schimmelinfecties |
| Immuunsysteemaandoeningen | Vaak | Geneesmiddelenovergevoeligheid |

| SYSTEEM/ORGAANKLASSE | FREQUENTIE | BIJWERKINGEN |
|---|-------------------------------------|---|
| 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 |

¹ Hallucinaties zijn met name gezien bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

² Sporadische 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 voorvallen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Axura.

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 en zwakte, 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, slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) of 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 voor 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsels.

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: 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 cruciale monotherapiestudie naar een populatie van patiënten die lijden 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 de 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 milde 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 milde 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 doelmatigheidseindpunt 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 eigenschappen

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 inter-individuele 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 van 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 = inhibitieconstante) 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 alleen neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) 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 onder 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

Kaliumsorbaat
Sorbitol (E 420)
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).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere manipulaties

Geen bijzondere vereisten.

Vóór het eerste gebruik moet de doseerpomp op de fles worden geschroefd. Hiertoe dient de schroefdop van de fles te worden verwijderd door deze tegen de klok in te 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 in 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 de 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.

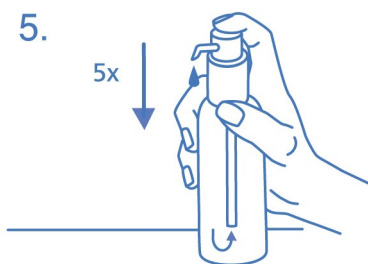


De doseerpomp is nu klaar voor gebruik.

Het gebruiksklaar maken van de doseerpomp:

Bij het eerste gebruik zal de doseerpomp niet de juiste hoeveelheid van de orale 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).

5.



De oplossing die op deze manier vrijkomt dient te worden weggegooid. De daaropvolgende maal dat de kop van de doseerpomp volledig wordt ingedruwd (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, memantine hydrochloride (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 ingedruwd (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 behandelende arts of apotheker raadplegen. Na gebruik moet de doseerpomp in de gesloten stand worden gedraaid.

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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/005
EU/1/02/218/006
EU/1/02/218/011

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 17 mei 2002
Datum van laatste hernieuwing: 20 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europeese 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(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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 (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (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- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke 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-updates.

Een RMP-update 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

Axura 10 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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

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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/012 14 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/007 28 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/013 42 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/002 50 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/008 56 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/014 98 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/003 100 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/009 112 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axura 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 VOOR 50 EN 98 TABLETTEN ALS TUSSENVERPAKKING / ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axura 10 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

42 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.
50 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.
98 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/010 1000 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 50)
EU/1/02/218/015 980 filmomhulde tabletten (10 verpakkingen van 98)
EU/1/02/218/030 840 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 42)

13. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axura 10 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENWIKKELETIKET OP MULTIVERPAKKINGEN (20x 42 TABLETTEN, 20x 50 TABLETTEN EN 10 X 98 TABLETTEN) GEWIKKELD IN FOLIE (INCLUSIEF BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axura 10 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

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

Multiverpakking met 840 (20 verpakkingen van 42) 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(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

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 |
|--|

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/010 1000 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 50)
EU/1/02/218/015 980 filmomhulde tabletten (10 verpakkingen van 98)
EU/1/02/218/030 840 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 42)

| |
|------------------------|
| 13. BATCHNUMMER |
|------------------------|

Partij {nummer}

| |
|---|
| 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING |
|---|

| |
|-------------------------------------|
| 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK |
|-------------------------------------|

| |
|----------------------------------|
| 16. INFORMATIE IN BRAILLE |
|----------------------------------|

| |
|---|
| 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 BLISTERS OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD:

BLISTER VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axura 10 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

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

Merz Pharmaceuticals GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE DIRECTE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axura 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik
memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén pompbeweging levert 0,5 ml oplossing met 5 mg memantine hydrochloride, wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De oplossing bevat eveneens sorbitol (E 420).
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(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Eenmaal per dag

**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

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/005 50 ml
EU/1/02/218/006 100 ml

13. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axura 5 mg/pompbeweging, oplossing

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 DIRECTE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS EN ETIKET VOOR 50 ml FLES ALS TUSSENVERPAKKING / ONDERDEEL VAN
MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axura 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik
memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke pompbeweging levert 0,5 ml oplossing met 5 mg memantine hydrochloride, wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De oplossing bevat eveneens sorbitol (E 420).
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

50 ml drank
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Eenmaal per dag

**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

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/011 500 ml (10 flessen van 50 ml)

13. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axura 5 mg/pompbeweging, oplossing

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENWIKKELETIKET OP MULTIVERPAKKINGEN (10 x 50 ml) GEWIKKELD IN FOLIE (INCLUSIEF BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axura 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik
memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke pompbeweging levert 0,5 ml oplossing met 5 mg memantine hydrochloride, wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De oplossing bevat eveneens sorbitol (E 420).
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking 500 ml, bestaand uit 10 verpakkingen, elk met 1 fles met 50 ml drank.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Eenmaal per dag

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

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/011 500 ml (10 flessen van 50 ml)

13. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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 28 TABLETTEN VERPAKKING VOOR START BEHANDELING - 4 WEEKS
BEHANDELINGSSHEMA****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axura 5 mg filmomhulde tabletten
Axura 10 mg filmomhulde tabletten
Axura 15 mg filmomhulde tabletten
Axura 20 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

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

Elke verpakking met 28 filmomhulde tabletten voor een 4-weeks behandelingschema bevat:

7 x Axura 5 mg
7 x Axura 10 mg
7 x Axura 15 mg
7 x Axura 20 mg

Eenmaal daags een tablet

Week 1

Dag 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

7 filmomhulde tabletten van Axura 5 mg

Week 2

Dag 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14

7 filmomhulde tabletten van Axura 10 mg

Week 3

Dag 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21

7 filmomhulde tabletten van Axura 15 mg

Week 4

Dag 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28

7 filmomhulde tabletten van Axura 20 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Eenmaal daags

Raadpleeg uw arts voor vervolg van de behandeling.

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

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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/016 28 Filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/023 28 Filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

| |
|----------------------------------|
| 16. INFORMATIE IN BRAILLE |
|----------------------------------|

Axura 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 TEN MINSTE OP DE BLISTERS OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axura 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg film-coated tablets
Memantine hydrochloride

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

Merz Pharmaceuticals GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Lot {number}

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axura 20 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

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

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Eenmaal daags

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

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/017 14 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/018 28 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/019 42 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/020 56 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/021 98 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/024 14 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/025 28 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/026 42 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/027 56 filmomhulde tabletten
EU/1/02/218/028 98 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axura 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 42 TABLETTEN ALS TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTI-VERPAKKING (ZONDER “BLUE BOX”)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axura 20 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

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

42 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Eenmaal daags

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

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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/022 840 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 42)
EU/1/02/218/029 840 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 42)

13. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axura 20 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**WIKKELETIKET VAN DE MULTI-VERPAKKING (20 X 42 TABLETTEN DIE OMWIKKELD IS IN FOLIE (INCLUSIEF “BLUE BOX”))****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axura 20 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

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

Multiverpakking met 840 (20 verpakkingen van 42) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Eenmaal daags

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

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 |
|--|

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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

EU/1/02/218/022 840 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 42)
EU/1/02/218/029 840 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 42)

| |
|------------------------|
| 13. BATCHNUMMER |
|------------------------|

Partij {nummer}

| |
|---|
| 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING |
|---|

| |
|-------------------------------------|
| 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK |
|-------------------------------------|

| |
|----------------------------------|
| 16. INFORMATIE IN BRAILLE |
|----------------------------------|

| |
|---|
| 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 BLISTERS OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axura 20 mg filmomhulde tabletten
Memantine hydrochloride

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

Merz Pharmaceuticals GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. BATCHNUMMER

Partij {nummer}

5. OVERIGE

ma → di → wo → do → vr → za → zo

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Axura 10 mg filmomhulde tabletten memantine hydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 Axura en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

Hoe werkt Axura

Axura bevat de werkzame stof memantine hydrochloride.

Axura 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. Axura behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Axura werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Waarvoor wordt Axura gebruikt

Axura 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 innemen 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 inneemt

- 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 Axura regelmatig opnieuw door uw arts te worden beoordeeld.

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Axura wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Axura 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 Axura, 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 Axura 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) of als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege nierfunctiestoornissen (slechte nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg (urineuitscheidingsstelsel)), 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 Axura innemen, dienen geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Axura bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Dosering

De aanbevolen dosering van Axura voor volwassenen en oudere mensen is 20 mg, eenmaal daags. Om het risico van bijwerkingen te verkleinen wordt deze dosis geleidelijk opgebouwd volgens het weergegeven dagelijkse behandelingsschema:

| | |
|---------------------|--|
| week 1 | een halvetablet van 10 mg |
| week 2 | een tablet van 10 mg |
| week 3 | anderhalve tablet van 10 mg |
| week 4 en daarna | tweefilmomhulde tabletten van 10 mg eenmaal daags |

De gebruikelijke aanvangsdosis is éénmaal per dag een halve tablet (1x 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 filmomhulde 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

Axura dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u defilmomhulde tabletten regelmatig, elke dag te nemen op dezelfde tijd van de dag. Defilmomhulde tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. Defilmomhulde tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling

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

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Over het algemeen heeft het innemen van te veel Axura geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- Als u een grote overdosis Axura 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 in te nemen?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Axura 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 (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

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

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

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

Zeer zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers):

- stuip trekkingen

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

- Ontsteking van de alvleesklier, 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 Axura.

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 memantine hydrochloride. Elke tablet bevat 10 mg memantine hydrochloride 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 de tablet), en hypromellose, macrogol 400, titaniumdioxide (E 171) en ijzeroxide geel (E 172) (alles in de omhulling van de tablet).

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

Axura 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.

Axura filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14 tabletten, 28 tabletten, 30 tabletten, 42 tabletten, 50 tabletten, 56 tabletten, 98 tabletten, 100 tabletten, 112 tabletten en multiverpakkingen met 840 (20 verpakkingen van 42) tabletten, 980 (10 verpakkingen van 98) tabletten of 1000 (20 verpakkingen van 50) tabletten.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland.

Fabrikant

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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:

België/Belgique/Belgien

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tél/Tel: +49 (0)69 1503-0

Lietuva

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

България

Merz Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +49 (0)69 1503-0

Luxembourg/Luxemburg

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.
Tél/Tel: +352 45 07 07-1

Česká republika

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Magyarország

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Danmark

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tlf: +49 (0)69 1503-0

Malta

Clinipharma Co. Ltd
Tel: +356 21 43 74 15

Deutschland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Nederland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Eesti

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Norge

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tlf: +49 (0)69 1503-0

Ελλάδα

Merz Pharmaceuticals GmbH
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

Österreich

Merz Pharma Austria GmbH
Tel.: +43 1 865 88 95

España

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

Polska

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA
Tel: +48 22 634 02 22

France

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tél: +49 (0)69 1503-0

Hrvatska

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ireland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ísland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Sími.: +49 (0)69 1503-0

Italia

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Κύπρος

Merz Pharmaceuticals GmbH
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

Latvija

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Portugal

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

România

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +49 (0)69 1503-0

Slovenija

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Slovenská republika

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Suomi/Finland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Puh/Tel: +49 (0)69 1503-0

Sverige

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

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

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Axura 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik Memantine hydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 Axura en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

Hoe werkt Axura

Axura bevat de werkzame stof memantine hydrochloride.

Axura behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementiemiddelen.

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. Axura behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Axura werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Waarvoor wordt Axura gebruikt

Axura 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 innemen 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 inneemt

- 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 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 Axura 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.

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Axura wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Axura 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 Axura, 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 Axura 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) of 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 (urineuitscheidingsstelsel), 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 Axura innemen, dienen geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Axura bevat sorbitol

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.

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Dosering

Eén pompbeweging bevat 5 mg memantine hydrochloride.

De aanbevolen dosering van Axura voor volwassenen en oudere mensen 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 één pompbeweging (1x 5 mg) in de eerste week. Deze dosis wordt verhoogd in de tweede week tot twee pompbewegingen eenmaal per dag (1 x 10 mg) en tot drie pompbewegingen (1 x 15 mg) eenmaal per dag in de derde week. 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

Axura dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op dezelfde tijd van de dag. De oplossing moet met wat water worden ingenomen. De oplossing kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Voor gedetailleerde instructies voor de bereiding en de hantering van het product zie einde van deze bijsluiter.

Duur van de behandeling

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

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- over het algemeen heeft het innemen van te veel Axura geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- als u een grote overdosis Axura 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 in te nemen?

- als u merkt dat u bent vergeten een dosis Axura 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 (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

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

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

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

Zeer zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers):

- stuiptrekkingen

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

- Ontsteking van de alvleesklier, 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 Axura.

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.

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 memantine hydrochloride. Elke pompbeweging levert 0,5 ml oplossing welke 5 mg memantine hydrochloride bevat wat overeenkomt met 4,16 mg memantine.

De andere stoffen in dit middel zijn kaliumsorbaat, sorbitol (E 420) en gezuiverd water.

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

Axura oplossing voor oraal gebruik komt voor als een heldere, kleurloze tot geelachtige oplossing.

Axura oplossing voor oraal gebruik is verkrijgbaar in flessen van 50 ml, 100 ml of een multiverpakking van 500 ml (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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

Fabrikant

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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.

België/Belgique/Belgien

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tél/Tel: +49 (0)69 1503-0

България

Merz Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +49 (0)69 1503-0

Česká republika

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Danmark

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tlf: +49 (0)69 1503-0

Deutschland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Eesti

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Lietuva

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Luxembourg/Luxemburg

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.
Tél/Tel: +352 45 07 07-1

Magyarország

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Malta

Clinipharma Co. Ltd
Tel: +356 21 43 74 15

Nederland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Norge

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tlf: +49 (0)69 1503-0

Ελλάδα

Merz Pharmaceuticals GmbH
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

España

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

France

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tél: +49 (0)69 1503-0

Hrvatska

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ireland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ísland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Sími: +49 (0)69 1503-0

Italia

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Κύπρος

Merz Pharmaceuticals GmbH
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

Latvija

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Österreich

Merz Pharma Austria GmbH
Tel.: +43 1 865 88 95

Polska

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA
Tel: +48 22 634 02 22

Portugal

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

România

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +49 (0)69 1503-0

Slovenija

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Slovenská republika

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Suomi/Finland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Puh/Tel: +49 (0)69 1503-0

Sverige

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

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

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

Aanwijzing voor juist gebruik van de pomp

De oplossing niet direct in de mond uit de fles of pomp gieten of pompen. Meet de dosis af op een lepel of in een glas water met behulp van de pomp.

Schroef de draaidop van de fles:

Draai de dop tegen de klok in, volledig losdraaien en wegnemen (fig. 1).

1.



De doseerpomp op de fles plaatsen:

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.

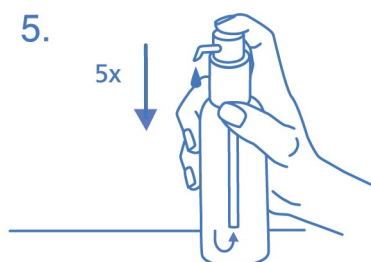
De kop van de doseerpomp mag niet worden ingedrukt wanneer die in gesloten stand staat. De oplossing kan enkel vrijkomen in open stand. Om te openen, draai de kop van de pomp in de richting van de pijl totdat verder draaien onmogelijk wordt (ongeveer één achtste van een draai, fig. 4). De doseerpomp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



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).



Juist gebruik van de doseerpomp:

Plaats de fles op een vlak horizontaal oppervlak, bijvoorbeeld op een tafelblad, en gebruik die enkel rechtopstaand. Houd 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 dan loslaten. De kop is nu klaar voor de volgende pompbeweging.

De doseerpomp mag enkel worden gebruikt met de Axura 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 Axura.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Axura 5 mg filmomhulde tabletten
Axura 10 mg filmomhulde tabletten
Axura 15 mg filmomhulde tabletten
Axura 20 mg filmomhulde tabletten
memantine hydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 Axura en waarvoor wordt dit middel gebruikt
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

Hoe werkt Axura

Axura bevat de werkzame stof memantine hydrochloride.

Axura 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. Axura behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Axura werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Waarvoor wordt Axura gebruikt

Axura 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 innemen 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 inneemt

- 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 Axura 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.

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Axura wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Axura 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 Axura, 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 Axura 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) of 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 (urineuitscheidingsstelsel), 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 Axura innemen, dienen geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Axura bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Dosering

De aanbevolen dosering van Axura 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-langwerpig) gedurende 7 dagen.

Week 4 (dag 22-28):

Neem een 20 mg tablet eenmaal daags (grijs-rood, ovaal-langwerpig) 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 dosering van Axura is 20 mg, eenmaal daags. Raadpleeg voor het vervolgen van de behandeling uw arts.

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

Axura dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op dezelfde tijd 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 Axura innemen zolang u hier baat bij heeft en geen last krijgt van onaanvaardbare bijwerkingen. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Over het algemeen heeft het innemen van te veel Axura geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".

- Als u een grote overdosis Axura 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 in te nemen?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Axura 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 (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

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

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

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

Zeer zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers):

- stuiptrekkingen

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

- Ontsteking van de alveesklier, 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 Axura.

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 memantine hydrochloride. Elke tablet bevat 5/10/15/20 mg memantine hydrochloride wat overeenkomt met 4,15/8,31/12,46/16,62 mg memantine.

De andere stoffen in dit middel zijn voor Axura 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 (E 171) en daarnaast voor Axura 10 mg filmomhulde tabletten ijzeroxide geel (E 172) en voor Axura 15 mg en Axura 20 mg filmomhulde tabletten ijzeroxide geel en rood (E 172) (alles in de omhulling van de tablet).

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

Axura 5 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met op de ene zijde '5' en op de andere zijde 'MEM' gegraveerd.

Axura 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 twee gelijke helften worden gedeeld.

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

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

Fabrikant

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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:

België/Belgique/Belgien

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tél/Tel: +49 (0)69 1503-0

Lietuva

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

България

Merz Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +49 (0)69 1503-0

Luxembourg/Luxemburg

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.
Tél/Tel: +352 45 07 07-1

Česká republika

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Magyarország

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Danmark

Malta

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tlf: +49 (0)69 1503-0

Deutschland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Eesti

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ελλάδα

Merz Pharmaceuticals GmbH
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

España

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

France

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tél: +49 (0)69 1503-0

Hrvatska

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ireland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ísland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Sími.: +49 (0)69 1503-0

Italia

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Κύπρος

Merz Pharmaceuticals GmbH
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

Latvija

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Clinipharma Co. Ltd
Tel: +356 21 43 74 15

Nederland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Norge

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tlf: +49 (0)69 1503-0

Österreich

Merz Pharma Austria GmbH
Tel.: +43 1 865 88 95

Polska

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA
Tel: +48 22 634 02 22

Portugal

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

România

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +49 (0)69 1503-0

Slovenija

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Slovenská republika

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Suomi/Finland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Puh/Tel: +49 (0)69 1503-0

Sverige

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

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

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

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

Axura 20 mg filmomhulde tabletten memantine hydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 Axura en waarvoor wordt dit middel gebruikt
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

Hoe werkt Axura

Axura bevat de werkzame stof memantine hydrochloride.

Axura 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. Axura behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Axura werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Waarvoor wordt Axura gebruikt

Axura 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 innemen 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 inneemt

- 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 Axura 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.

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Axura wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Axura 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 Axura, 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 Axura 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) of 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 (urineuitscheidingsstelsel), 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 Axura innemen, dienen geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Axura bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Dosering

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

In het begin van de behandeling begint u met Axura 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

Axura dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op dezelfde tijd 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 Axura innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Over het algemeen heeft het innemen van te veel Axura geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- Als u een grote overdosis Axura 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 in te nemen?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Axura 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.

Als u verdere vragen heeft over het gebruik van dit product, raadpleeg dan 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 (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

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

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

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

Zeer zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers):

- stuiptrekkingen

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

- Ontsteking van de alvleesklier, 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 Axura.

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 memantine hydrochloride. Elke tablet bevat 20 mg memantine hydrochloride wat overeenkomt met 16,62 mg memantine.

De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk en magnesiumstearaat (alles in de kern van de tablet), en methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1), natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80, talk, triacetine en simeticon-emulsie (alles in de omhulling van de tablet).

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

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

Axura filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14 tabletten, 28 tabletten, 42 tabletten, 56 tabletten, 98 tabletten of in multiverpakkingen met 840 (20 verpakkingen van 42) tabletten.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

Fabrikant

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Duitsland

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:

België/Belgique/Belgien

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tél/Tel: +49 (0)69 1503-0

България

Merz Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +49 (0)69 1503-0

Česká republika

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Danmark

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tlf: +49 (0)69 1503-0

Deutschland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Eesti

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ελλάδα

Merz Pharmaceuticals GmbH
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

España

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

France

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tél: +49 (0)69 1503-0

Hrvatska

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Ireland

Merz Pharmaceuticals GmbH

Lietuva

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Luxembourg/Luxemburg

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.
Tél/Tel: +352 45 07 07-1

Magyarország

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Malta

Clinipharma Co. Ltd
Tel: +356 21 43 74 15

Nederland

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 (0)69 1503-0

Norge

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tlf: +49 (0)69 1503-0

Österreich

Merz Pharma Austria GmbH
Tel.: +43 1 865 88 95

Polska

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA
Tel: +48 22 634 02 22

Portugal

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.
Tel. +34 91 117 89 17

România

Merz Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +49 (0)69 1503-0

Slovenija

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

Ísland

Merz Pharmaceuticals GmbH

Sími.: +49 (0)69 1503-0

Italia

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

Κύπρος

Merz Pharmaceuticals GmbH

Τηλ: +49 (0)69 1503-0

Latvija

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

Tel: +49 (0)69 1503-0

Slovenská republika

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

Suomi/Finland

Merz Pharmaceuticals GmbH

Puh/Tel: +49 (0)69 1503-0

Sverige

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

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

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.