

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Memantine CF 10 mg/ml, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doseerpomp: Elke pompbeweging (één neerwaartse pomp) geeft 0,5 ml oplossing met hierin 5 mg memantinehydrochloride equivalent aan 4,16 mg memantine.

Doseerpipet: 0,5 ml oplossing bevat 5 mg memantinehydrochloride equivalent aan 4,16 mg memantine.

Elke milliliter oplossing bevat 10 mg memantinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke milliliter oplossing bevat 100 mg sorbitol, vloeibaar (niet-kristallijn) (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 16

Dit middel moet eenmaal daags elke dag op dezelfde tijd worden ingenomen. De oplossing mag niet rechtstreeks uit de fles in de mond worden gegoten, gepompt of gepipetteerd, maar moet op een lepel of in een glas water worden gedoseerd door gebruik te maken van de doseerpomp of de doseerpipet.

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

De oplossing kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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:

(a) Fles met doseerpomp, 5 mg/pompbeweging

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.

(b) Fles met doseerpipet

Week 1 (dag 1-7):

De patiënt dient 0,5 ml van de oplossing (5 mg) per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14):

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

Week 3 (dag 15-21):

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

Vanaf week 4:

De patiënt dient 2 ml van de oplossing (20 mg) per dag in te nemen.

Onderhoudsdosering:

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 16

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 (2 ml van de oplossing, overeenkomend met vier pompbewegingen), zoals hierboven wordt beschreven.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Aangezien de veiligheid en werkzaamheid van dit middel bij kinderen onder 18 jaar nog onvoldoende zijn onderzocht, wordt het gebruik bij kinderen afgeraden.

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 (1 ml oplossing, overeenkomend met twee pompbewegingen) te zijn. Indien deze dosering na ten minste 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg (1 ml 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 dit middel bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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, bijvoorbeeld 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 16

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

Dit middel bevat 100 mg sorbitol, vloeibaar (niet-kristallijn) (E420) per ml drank.

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 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 gerapporteerd 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 op verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of een middel 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 16

Memantine veroorzaakte geen inhibitie van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxidehydrolase 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.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 dit middel 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

In klinisch onderzoek naar milde tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met memantinehydrochloride behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen niet van die bij de placebobehandeling; bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de memantinehydrochloride-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% versus 2,8%).

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

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar orgaansysteem, gebruikmakend van de volgende conventie:

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥1/1.000, <1/100
Zelden	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000
Onbekend	op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 16

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Verwardheid
	Soms	Hallucinaties ¹
	Onbekend	Psychotische reacties ²
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Evenwichtsstoornissen
	Zeer zelden	Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Veneuze trombose/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Obstipatie
	Soms	Braken
	Onbekend	Pancreatitis ²
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietest
	Onbekend	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 dit middel.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

Symptomen:

Bij meldingen van relatief hoge overdosis (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid, zwakte en/of diarree, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 16

(verwardheid, sufheid, slaperigheid, 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 orale 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 blijvende 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 of 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 ten opzichte van een 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 16

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 16

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 inname 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 μ mol is in de frontale cortex van de mens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten 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 maternaal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 16

Kaliumsorbaat (E202)
Sorbitol, vloeibaar (niet-kristallijn) (E420)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.
Na eerste opening dient de oplossing voor oraal gebruik binnen 12 weken gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
De fles met de gemonteerde doseerpomp mag enkel rechtop worden gehouden en rechtop worden vervoerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen flessen (type III) met 50, 100 of 10 x 50 ml oplossing met een schroefdop (PP) en hetzij een doseerpomp (PP en LDPE), hetzij een doseerpipet (LDPE en polystyrol). De doseerpipet is voorzien van een schaalverdeling met een gradering van 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

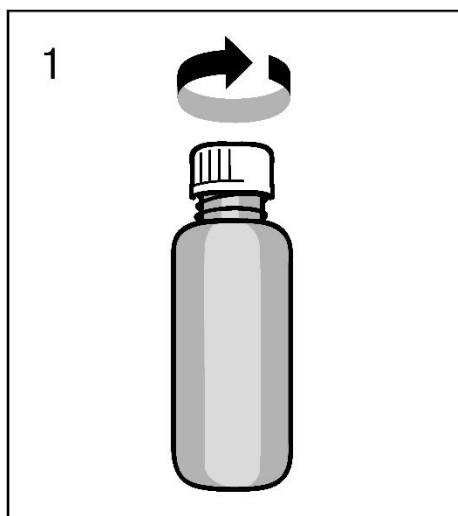
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor correct gebruik van de doseerpomp:

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).

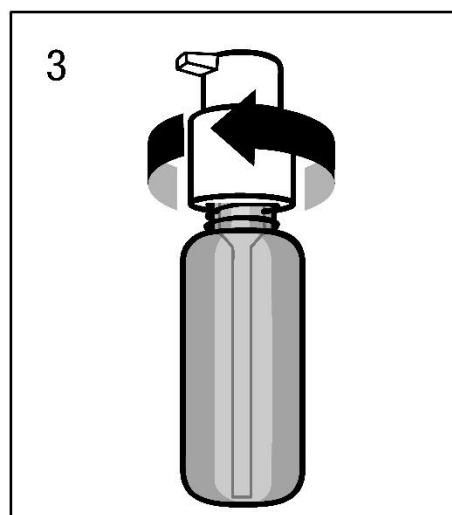
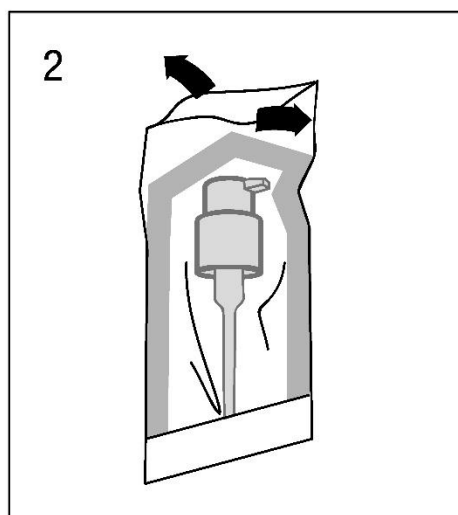
Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 16



Bevestiging van de doseerpomp op de fles:

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

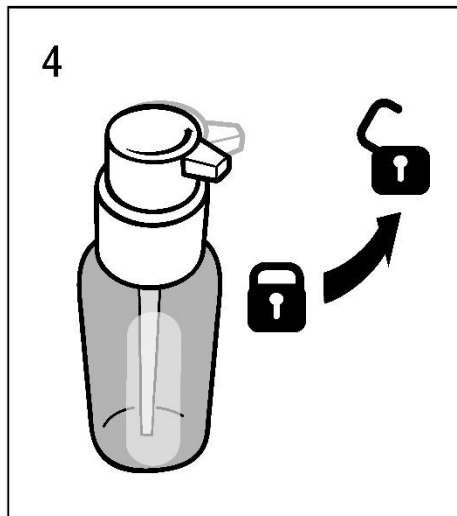


Gebruik van de doseerpomp voor het vrijgeven van de oplossing:

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). De doseerpomp is nu klaar voor gebruik.

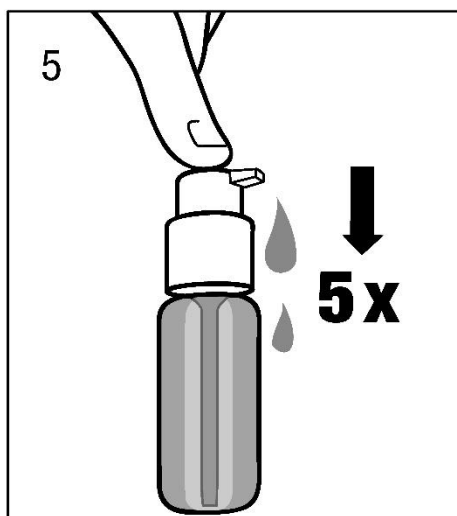
Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 16



Het gebruiksklaar maken van de doseerpomp:

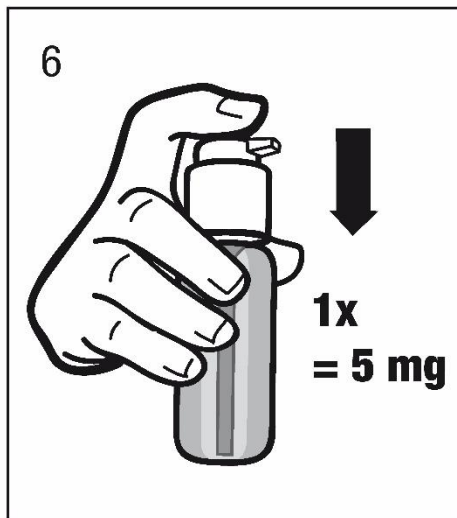
Bij het eerste gebruik zal de doseerpomp niet de juiste hoeveelheid van de orale oplossing vrijgeven. Hiertoe dient de doseerpomp op gang te worden gebracht (klaargemaakt) door vijfmaal opeenvolgend de kop van de doseerpomp volledig in te duwen (fig. 5).



De oplossing die op deze manier vrijkomt dient te worden weggegooid. De daaropvolgende maal dat de kop van de doseerpomp volledig wordt 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, memantinehydrochloride (fig. 6)).

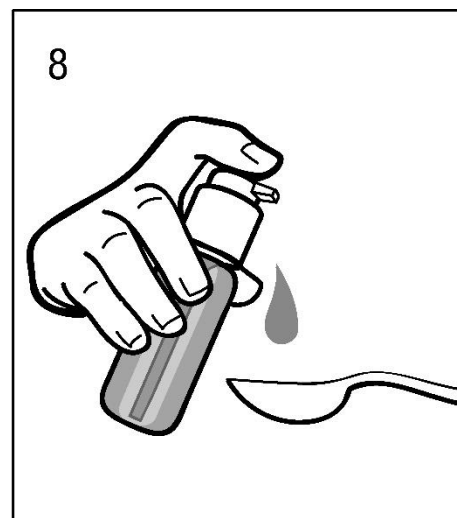
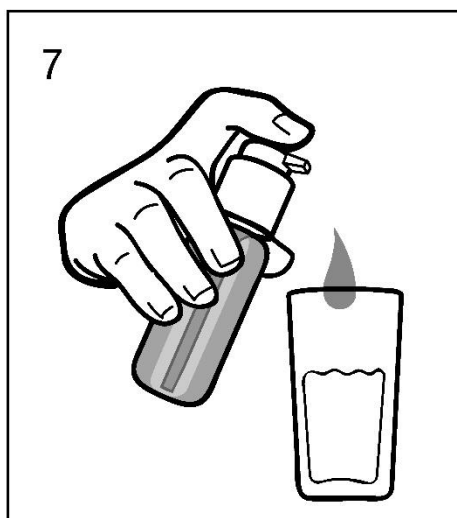
Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 16



Het correcte gebruik van de doseerpomp:

Een glas met een weinig water of een lepel moet onder de tuit van de doseerpomp 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).



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

Na gebruik moet de doseerpomp in de gesloten stand worden gedraaid.

De doseerpomp mag enkel worden gebruikt met de fles voorzien van de memantinehydrochloride-oplossing en niet met andere recipiënten en/of vloeistoffen. Mocht de doseerpomp niet correct werken zoals beschreven voor het bedoelde gebruik en volgens de beschreven instructies, dan moet de patiënt zijn behandelende arts of apotheker raadplegen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 16

Instructies voor correct gebruik van de doseerpipet:

Fig. 1

De schroefdop moet van de fles worden verwijderd door deze tegen de klok in te draaien.

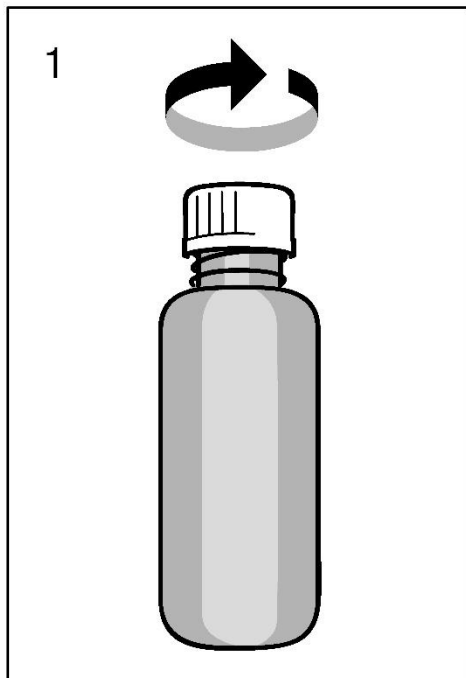


Fig. 2

De doseerpipet moet in de flesopening worden gebracht. De bovenste ring moet omhoog worden getrokken tot de markering die overeenkomt met het aantal milliliter of milligram dat moet worden toegediend, terwijl de onderste ring wordt vastgehouden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 15 van 16

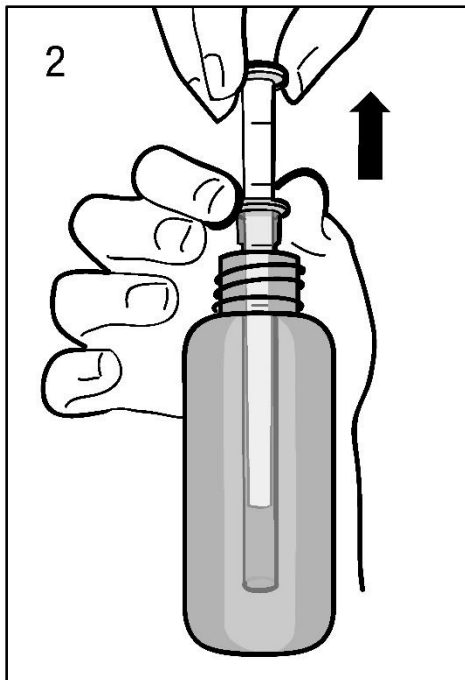
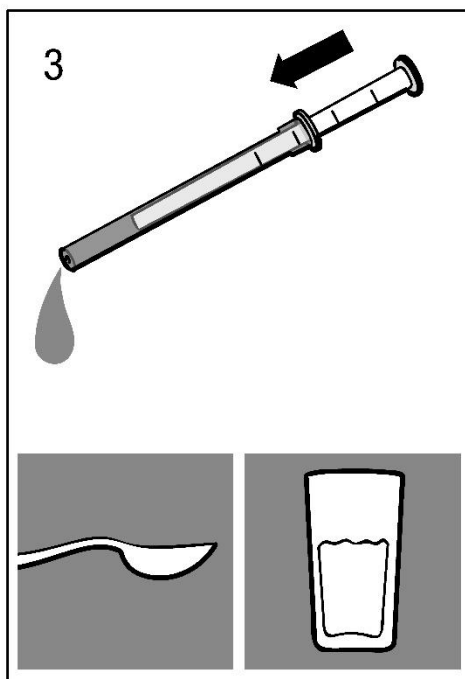


Fig. 3

De doseerpipet moet volledig uit de fles worden verwijderd, de pipet vasthoudend aan de onderste ring. De oplossing mag niet rechtstreeks uit de fles in de mond worden gepipetteerd, maar moet op een lepel of in een glas water worden gedoseerd door gebruik te maken van de pipet.



Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Memantine CF 10 mg/ml, drank	NL/H/2693 RVG 112073	
10 mg memantine hydrochloride eq. 8,31 mg memantine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 16 van 16

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 112073

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2013
Datum van laatste verlenging: 13 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 31 maart 2022

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130258	Rev. 2.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------