

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 9

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Memantine 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Roze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, 13,5 x 7,3 mm.

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

Dosering

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

Volwassenen

Dosistitratie

De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op bijwerkingen te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken. Voor optitratie zijn andere tabletsterkten beschikbaar.

Week 1 (dag 1-7):

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 9

De patiënt dient één 5 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14)

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

Week 3 (dag 15-21):

De patiënt dient één 15 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Vanaf week 4

De patiënt dient één 20 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 mg per dag.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Aangezien de veiligheid en werkzaamheid van Memantine CF 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 per dag te zijn. Indien deze dosering na minstens 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een 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 bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Toediening van Memantine CF bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Memantine CF 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 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 9

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 uitgesproken zijn (zie 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.

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

- De werkwijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen 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 rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombinetijd of de INR zorgvuldig te volgen.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 9

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, 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 Memantine CF een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd grote voorzichtigheid in acht te nemen.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek naar milde tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met memantine 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 memantine-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 memantine in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar orgaansysteem, met de volgende omrekening:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1000$
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/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 9

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 Memantine CF.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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, zwakte en/of diarree, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 9

memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsel.

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

Behandeling

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 centrale 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 het primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 9

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 met placebo behandelde patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met met memantine behandelde patiënten (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-dimethylgludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyladamantaan. 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 m^2 , 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(s)

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 9

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 piekserumconcentraties. 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

Tabletkern

microkristallijne cellulose
natriumcroscarmellose
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
magnesiumstearaat

Filmomhulling

polyvinylalcohol
titaniumdioxide (E171)
macrogol (3350)
ijzeroxide geel en rood (E172)
talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-03	Authorisation	Disk: NB/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Memantine CF 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 112198	
memantinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 9

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van 7, 14, of 15 filmomhulde tabletten per blisterverpakking (PVC/PE/PVDC en aluminium). Verpakkingsgroottes van 7, 14, 28, 42, 56, 98, 112, 168 of 180 filmomhulde tabletten.

Blisterverpakking van 7x1, 14x1, of 15x1 filmomhulde tabletten per blisterverpakking (*unit dose* PVC/PE/PVDC en aluminium). Verpakkingsgroottes van 7, 14, 28, 42, 56, 98, 112, 168 of 180 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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 112198

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2013.

Datum van laatste verlenging: 1 augustus 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/130353	Rev. 2.4	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------