

Ebixa®

R F

H. Lundbeck AB

Filmdragerad tablett 5 mg + 10 mg + 15 mg + 20 mg

(5 mg: 4,2 x 8,2 mm 2 mm vita till benvita, 10 mg: 5,2 x 11,2 mm blekt gula till gula, ovala med brytskåra, 15 mg: 6,5 x 12,2 mm orangea till grå-orangea; 20 mg: 7,2 x 13,2 mm blekröda till grå-röda)

Psykoanaleptika. Övriga medel vid demenssjukdomar

Aktiv substans:

Memantin

ATC-kod:

N06DX01

Läkemedel från H. Lundbeck AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/2021

Indikationer

Behandling av vuxna patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers demens.

Dosering

Terapin ska endast startas om det finns en vårdare som regelbundet övervakar patientens läkemedelsintag. Diagnos bör ställas enligt gällande riktlinjer. Tolerabiliteten och doseringen av memantin bör regelbundet utvärderas, helst inom tre månader efter behandlingens start. Därefter bör den kliniska nyttan och patientens tolerabilitet regelbundet utvärderas enligt gällande riktlinjer. Underhållsbehandling kan pågå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandling med memantin. Utsättning av memantin bör övervägas då behandlingseffekt inte längre uppnås eller då patienten inte tolererar behandlingen.

Vuxna:

Dostitrering

Den rekommenderade inledningsdosen är 5 mg per dag som ökas stegvis under de första 4 behandlingsveckorna för att uppnå den rekommenderade underhållsdosen enligt följande:

Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta en 5 mg filmdragerad tablett per dag (vit till benvit, avlång) i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta en 10 mg filmdragerad tablett per dag (vit till benvit, avlång och avsmalnande mot mitten, bikonvex, med en brytskåra på vardera sidan) i 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta en 15 mg filmdragerad tablett per dag (grå-orange, avlång) i 7 dagar.

Vecka 4 (dag 22-28):

Patienten ska ta en 20 mg filmdragerad tablett per dag (grå-röd, avlång) i 7 dagar.

Den maximala dygnsdosen är 20 mg per dag.

Underhållsdos

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

Äldre patienter: Baserat på de kliniska studierna är den rekommenderade dosen för patienter över 65 års ålder 20 mg per dag (två 10 mg tabletter en gång dagligen alternativt en 20 mg tablett en gång dagligen) enligt ovanstående beskrivning.

Barn och ungdomar: Ebixa rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min) krävs ingen dosjustering. Hos

patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min) ska den dagliga dosen vara 10 mg per dag. Efter minst 7 dagars behandling och om dosen tolereras väl kan dosen ökas upp till 20 mg per dag enligt standardiserat titreringsschema. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5–29 ml/min) bör daglig dos vara 10 mg per dag.

Nedsatt leverfunktion: Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B) behövs ingen dosjustering. Data avseende användning av memantin till patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas. Administrering av Ebixa rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga

Administreringsätt

Ebixa ska administreras en gång dagligen och bör tas vid samma tidpunkt varje dag. Tabletterna kan tas med eller utan föda.

Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas hos patienter som lider av epilepsi, med tidigare anamnes på kramper eller hos patienter predisponerade för epilepsi.

Samtidig användning av N-methyl-D-aspartat (NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextrometorfan bör undvikas. Dessa föreningar verkar i samma receptorsystem som memantin, varför läkemedelsbiverkningar (i huvudsak relaterade till det centrala nervsystemet (CNS)) kan förekomma oftare eller mer uttalat.

Vissa faktorer som kan höja urinens pH (se avsnitt Farmakokinetik) kan göra det nödvändigt med noggrann övervakning av patienten. Dessa faktorer inkluderar drastiska förändringar av kosten, t.ex. en övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av medel för neutralisering av magsyran. Urinens pH kan även höjas genom tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA) eller allvarliga urinvägsinfektioner med proteusbakterier.

I de flesta kliniska försök har patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, dekompenenserad hjärtinsufficiens (NYHA III-IV) eller obehandlad hypertoni exkluderats. Till följd av detta finns endast begränsade uppgifter tillgängliga och patienter med dessa tillstånd bör övervakas noga.

Ebixa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

På grund av de farmakologiska effekterna och verkningsmekanismen för memantin kan följande interaktioner inträffa:

- Verkningsmekanismen tyder på att effekterna av L-dopa, dopaminerga agonister och antikolinergika kan förstärkas genom samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten av barbiturater och neuroleptika kan

minska. Samtidig tillförsel av memantin och antispasmodika, dantrolen eller baklofen, kan förändra effekten av dessa och en dosjustering kan vara nödvändig.

- Samtidig användning av memantin och amantadin bör undvikas på grund av risken för farmakotoxisk psykos. Båda föreningarna är kemiskt besläktade NMDA-antagonister. Detsamma kan gälla för ketamin och dextrometorfan (se även avsnitt Varningar och försiktighet). Det finns en publicerad fallrapport om en möjlig risk även för kombinationen memantin och fenytoin.
- Andra aktiva substanser såsom cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin och nikotin som använder samma renala katjonaktiva transportsystem som amantadin kan eventuellt också interagera med memantin med en potentiell risk för ökade plasmanivåer.
- Serumkoncentrationen av hydroklortiazid (HKT) kan eventuellt reduceras när memantin administreras tillsammans med HKT eller något kombinationspreparat innehållande HKT.
- Efter introduktion på marknaden har enskilda fall av förhöjda INR-värden (international normalized ratio) rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Även om ett kausalt samband inte kunnat fastställas, rekommenderas att noggrant monitorera PK-INR-värden hos patienter som samtidigt behandlas med perorala antikoagulantia.

I enkeldos farmakokinetiska (PK) studier hos unga friska individer har ingen relevant interaktion mellan de aktiva substanserna memantin och glyburid/metformin eller donepezil observerats.

I en klinisk studie med unga friska individer har ingen relevant effekt av memantin på galantamins farmakokinetik observerats. Memantin hämmar inte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavininneåållande monooxygenas, epoxidhydrolas eller sulfatering *in vitro*.

Graviditet

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av memantine hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder på en potential för minskad intrauterin tillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Eventuell risk för människa är inte känd. Memantin bör inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om memantin utsöndras i human bröstmjölk men med hänsyn till att substansen är lipofil inträffar detta förmodligen. Kvinnor som tar memantin bör inte amma.

Fertilitet

Inga biverkninor av memantin noterades vad gäller fertilitet hos män och kvinnor.

Trafik

Måttlig till svår Alzheimers sjukdom försämrar vanligtvis förmågan att framföra fordon och att använda maskiner. Vidare har Ebixa en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varför polikliniska patienter bör uppmanas att vara speciellt försiktiga.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier av mild till svår demens, omfattande 1 784 patienter behandlade med Ebixa och 1 595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan Ebixa och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i Ebixa-gruppen än i placebogruppen var yrsel (6,3 % jämfört med 5,6 %), huvudvärk (5,2 % jämfört med 3,9 %), förstoppning (4,6 % jämfört med 2,6 %), somnolens (3,4 % jämfört med 2,2 %) och hypertoni (4,1 % jämfört med 2,8 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med Ebixa samt efter introduktion på marknaden.

Biverkningar rankas enligt ett organklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
	Vanliga	Somnolens

	Mindre vanliga	Konfusion
Psykliska störningar	Mindre vanliga	Hallucinationer ¹
	Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner ²
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, balansstörningar
	Mindre vanliga	Gångrubbning
	Mycket sällsynt	Kramper
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkningar
	Ingen känd frekvens	Pankreatit ²
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Allmänns symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Trötthet

¹ Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

² Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

Alzheimers sjukdom har associerats med depression, självmordstankar och självmord. Efter marknadsintroduktion har sådana fall rapporterats hos patienter behandlade med Ebixa.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns endast begränsad erfarenhet beträffande överdosering från kliniska studier och från erfarenheter efter introduktion på marknaden.

Symtom:

Relativt stora överdoser (200 mg respektive 105 mg/dag i 3 dagar) har associerats med antingen endast symtom på trötthet, svaghet och/eller diarré eller inga symtom. I fall med överdoser under 140 mg eller okända doser uppvisade patienterna symtom från centrala

nervsystemet (konfusion, dåsighet, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gångrubbning) och/eller från magtarmkanalen (kräkningar och illamående).

I det mest extrema fallet av överdosering överlevde patienten det perorala intaget på totalt 2 000 mg memantin med effekter på centrala nervsystemet (koma i 10 dagar och senare diplopi och agitation). Patienten erhöll symtomatisk behandling och plasmaferes. Patienten återhämtade sig utan några bestående följsjukdomar.

I ett annat fall med stor överdosering överlevde också patienten och återhämtade sig. Patienten erhöll 400 mg memantin peroralt och upplevde symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, psykos, visuella hallucinationer, ökad krampbenägenhet, somnolens, domningar och medvetslöshet.

Behandling:

I händelse av överdosering ska behandlingen vara symtomatisk. Det finns ingen specifik antidot mot intoxication eller överdosering. Procedurer enligt klinisk praxis för att avlägsna aktiv substans, såsom ventrikelsköljning, medicinskt kol (avbrytande av möjlig enterohepatisk cirkulation), surgörning av urin, påtvingad diures, ska användas om det anses lämpligt.

I händelse av tecken och symtom på generell överstimulering av centrala nervsystemet (CNS) ska försiktig symtomatisk klinisk behandling övervägas.

Farmakodynamik

Det finns ökande bevis för att dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer, bidrar till såväl uppträdande av symtom som sjukdomsprogression vid neurodegenerativ demens.

Memantin är en spänningsberoende icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist med måttlig affinitet. Den modulerar effekterna av patologiskt förhöjda toniska glutamatnivåer som kan leda till neuronal dysfunktion.

Kliniska studier:

En pivotal monoterapistudie på patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (MMSE (mini-mental state examination) totalpoäng vid start 3-14) omfattade 252 hemmaboende patienter. Studien visade fördelaktig effekt för memantinbehandling jämfört med placebobehandling vid 6 månader (observed cases analys avseende CIBIC-plus (clinician's interview based impression of change)): $p=0,025$; ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study - activities of daily living): $p=0,003$; SIB (severe impairment battery): $p=0,002$).

En pivotal monoterapistudie av memantin vid behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng 10 till 22 vid start) omfattade 403 patienter. Memantinbehandlade patienter uppvisade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebobehandlade patienter avseende primära endpoints: ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale) ($p=0,003$) och CIBIC-plus ($p=0,004$) vid vecka 24 (LOCF (last observation carried forward)). I en annan monoterapistudie för behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom randomiserades totalt 470 patienter (MMSE total poäng vid start 11-23). Vid den prospektivt definierade

primära analysen uppnåddes ingen statistiskt signifikant skillnad för primär efficacy endpoint vid vecka 24.

En metaanalys av patienter med måttligt till svår Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng < 20) från sex placebokontrollerade, sexmånaders fas-III studier (omfattande monoterapistudier och studier med patienter på en stabil dos av acetylkolinesterashämmare) visade att det var en statistiskt signifikant effektskillnad till fördel för memantinbehandling för kognitiv, global och funktionell domän. Hos patienter som identifierades med samtidig försämring på alla tre områden visade resultatet en statistiskt signifikant effekt av memantin vad gällde att förhindra försämring, dubbelt så många placebobehandlade patienter som memantinbehandlade patienter uppvisade försämring i alla tre avseenden (21 % jämfört med 11 %, $p < 0,0001$).

Farmakokinetik

Absorption:

Memantin har en absolut biotillgänglighet på ca 100 %. t_{max} är mellan 3 och 8 timmar. Det finns inget som tyder på att föda påverkar absorptionen av memantin.

Distribution:

Dagliga doser på 20 mg leder till steady-state-plasmakoncentrationer av memantin på 70 till 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) med stora interindividuella variationer. Vid dagliga doser på 5 till 30 mg, beräknades en genomsnittlig kvot mellan cerebrospinalvätska (CSF) och serum på 0,52.

Distributionsvolymen är omkring 10 l/kg. Ca 45 % memantin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism:

Hos människa förekommer ca 80 % av memantinrelaterat material i cirkulationen som modersubstans. Huvudsakliga humana metaboliter är N-3,5-dimetyl-gludantan, isomerisk blandning av 4- och 6-hydroxy-memantin samt 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen av dessa metaboliter uppvisar NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalyserad metabolism har påvisats *in vitro*.

I en studie med peroralt tillfört ^{14}C -memantin, återfanns i genomsnitt 84 % av dosen inom 20 dagar, varvid mer än 99 % utsöndrades renalt.

Eliminering:

Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal $t_{1/2}$ på 60 till 100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance (Cl_{tot}) till 170 ml/min/1,73 m² och total njurclearance består delvis av tubulär utsöndring.

I njurarna sker även tubulär resorption, troligen medierad av katjonaktiva transportproteiner. Elimineringshastigheten av memantin via njurarna om urinen är alkalisk kan minskas med en faktor på 7 till 9 (se avsnitt Varningar och försiktighet). Alkalisering av urin kan vara ett resultat av drastiska förändringar av kosten, t.ex. vid övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av antacida.

Linjäritet:

Studier på frivilliga har visat linjär farmakokinetik inom dosområdet 10 till 40 mg.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande:

Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som k_i -värdet (k_i = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5 μmol i frontala cortex hos människa.

Prekliniska uppgifter

Vid korttidsstudier på råtta har memantin liksom andra NMDA-antagonister orsakat neuronal vakuolisering och nekros (Olney-lesioner) endast efter doser som ledde till mycket höga maxkoncentrationer i serum. Ataxi och andra prekliniska tecken har föregått vakuolisering och nekros. Eftersom effekterna varken har observerats vid långtidsstudier på gnagare eller icke-gnagare, är den kliniska relevansen av dessa fynd inte känd.

Ögonförändringar observerades i vissa studier av upprepad dos toxicitet på gnagare och hund, men inte på apa. I kliniska studier med memantin visade särskilda oftalmoskopiska undersökningar inte några ögonförändringar.

Fosfolipidos i lungmakrofager till följd av memantinackumulering i lysosomer observerades på gnagare. Denna effekt är känd från andra aktiva substanser med katjonaktiva amfifila egenskaper. Det finns ett möjligt samband mellan denna ackumulering och den vakuolisering som har observerats i lungor. Denna effekt observerades endast vid höga doser på gnagare. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Ingen gentoxicitet har observerats i standardtester av memantin. Det fanns inget tecken på karcinogenicitet vid livstidsstudier på mus och råtta. Memantin var inte teratogent hos råtta och kanin, inte ens vid maternellt toxiska doser, och inga effekter av

memantin sågs på fertiliteten. Hos råttor noterades minskad fostertillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering.

Innehåll

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg memantinhydroklorid motsvarande 4,15 mg memantin.

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg memantinhydroklorid motsvarande 12,46 mg memantin.

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin.

Tablettkärna för 5/10/15/20 mg filmdragerade tabletter:

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Tablettdragering för 5/10/15/20 mg filmdragerade tabletter:

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid

Dessutom för 10 mg filmdragerade tabletter:

Gul järnoxid

Tablettkärna för 15 mg och 20 mg filmdragerade tabletter:

Gul och röd järnoxid

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

4 år.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 5 mg + 10 mg + 15 mg + 20 mg 5 mg: 4,2 x 8,2 mm 2 mm vita till benvita, 10 mg: 5,2 x 11,2 mm blekt gula till gula, ovala med brytskåra, 15 mg: 6,5 x 12,2 mm orangea till grå-orangea; 20 mg: 7,2 x 13,2 mm blekröda till grå-röda
28 tablett(er) blister, 686:25, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 5 mg + 10 mg + 15 mg + 20 mg