

**ANEXA 1**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 10 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 183,13 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimate filmate albe, de formă oval-alungită, divizate cu o linie mediană, marcate cu „MT” divizat de linia mediană pe o față și cu „10” divizat de linia mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală. Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

În consecință, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

#### *Adulți:*

Ajustarea dozei:

Doza zilnică maximă este de 20 mg pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, doza de întreținere este determinată prin creștere progresivă cu 5 mg pe săptămână în primele 3 săptămâni, după cum urmează:

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Pacientul trebuie să ia o jumătate de comprimat filmat de 10 mg (5 mg) pe zi timp de 7 zile

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 10 mg (10 mg) pe zi timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia 1 ½ comprimate filmate de 10 mg (15 mg) pe zi timp de 7 zile.

Din a patra săptămână:

Pacientul trebuie să ia două comprimate filmate de 10 mg (20 mg) pe zi.

Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

*Vârstnici:* Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârstă peste 65 ani este de 20 mg pe zi (două tablete o dată pe zi), după cum a fost descris mai sus.

*Insuficiență renală:* La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30-49 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg. Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament doza a fost bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 20 mg/zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg.

*Insuficiență hepatică:* La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozelor. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă administrarea Memantine Accord la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

*Copii și adolescenți*

Memantine Accord nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârstă sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

### Mod de administrare

Memantine Accord trebuie administrat o dată pe zi și trebuie luat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi luate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori predispozanți pentru epilepsie.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Acești compuși acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse (mai ales cele privind sistemul nervos central) pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă

pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe ale tractului urinar cu bacterii din genul *Proteus*.

În majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă decompensată (clasele III-IV NYHA), sau hipertensiune arterială necontrolată. Prin urmare, sunt disponibile puține date despre aceste grupuri de pacienți și trebuie monitorizați cu atenție pacienții cu aceste afecțiuni.

#### Excipienți

Memantine Accord conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datorită efectelor farmacologice și mecanismului de acțiune al memantinei, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticilor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, datorită riscului de psihoză farmacotoxică. Ambii compuși sunt antagoniști ai NMDA înrudiți chimic. Aceeași afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al asocierii memantinei și fenitoinii.
- Alte substanțe active cum ar fi cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice.
- Există posibilitatea reducerii concentrației serice a hidroclorotiazidei (HCT) când memantina se administrează concomitent cu HCT sau cu orice asociere care conține HCT.
- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului, s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină de control (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studii de farmacocinetică cu doză unică administrată la voluntari tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active pentru memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși tineri nu s-au observat efecte relevante ale memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

*In vitro*, memantina nu inhibă CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Pentru memantină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât cele atinse în clinică (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este

necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

#### Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

#### Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse ale memantinei în studiile non-clinice asupra fertilității la masculi și femele.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

De obicei, boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, memantina are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje, de aceea pacienții din ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat memantină și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de memantină nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului căruia i s-a administrat memantină decât în cadrul grupului căruia i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu memantină și după punerea acesteia pe piață. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse sunt grupate conform clasificării MeDRA pe sisteme aparate și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Somnolență Confuzie, Halucinații <sup>1</sup> Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Amețeli Tulburări de echilibru Mers anormal

	Foarte rare	Convulsii
Afecțiuni cardiovasculare	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Tromboză venoasă/ tromboembolism
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Constipație Vărsături Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepato-biliare	Frecvente  Frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcționale hepatice Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Oboseală

<sup>1</sup> Halucinațiile au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

<sup>2</sup> Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste evenimente au fost raportate la pacienții tratați cu memantină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și experiența de după punerea pe piață a medicamentului privitoare la supradozaj.

*Simptome:* Doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg/zi timp de 3 zile) au fost asociate fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, moleșeală, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații, și tulburări de mers) și/sau simptome gastrointestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj pacientul a supraviețuit unei doze orale totale de 2 000 mg memantină prezentând efecte asupra sistemului nervos central (comă timp de 10 zile, și mai târziu diplopie și agitație). Pacientului i s-a aplicat tratament simptomatic și plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Pacientului i se administrase 400 mg memantină pe cale orală. Acesta a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum

sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierderea conștienței.

*Tratament:* În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu spălătura gastrică, cărbunele medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central (SNC), trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

Există un număr tot mai mare de dovezi conform cărora tulburările neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la expresia simptomelor cât și la evoluția bolii în cazul demenței neurodegenerative.

Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, voltaj-dependent, cu afinitate moderată. Acesta modulează efectele concentrațiilor tonice patologic crescute ale glutamatului care pot determina disfuncții neuronale.

#### *Studii clinice:*

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți care sufereau de boală Alzheimer moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale la mini test pentru examinarea stării mentale (MMSE), de 3-14) au fost incluși 252 pacienți din ambulatoriu. Studiul a arătat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparativ cu placebo la 6 luni (analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor CIBIC-plus:  $p = 0,025$ ; studiu cooperativ privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev):  $p = 0,003$ ; baterie de teste pentru afectare severă (SIB):  $p = 0,002$ ).

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer ușoare până la moderate (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți. Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește criteriile finale principale de evaluare: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ( $p = 0,003$ ) și CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică a obiectivului primar de eficacitate în săptămâna 24.

O metaanaliză a pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) din șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studii cu pacienți cărora li se administrează monoterapie și studii cu pacienți aflați în tratament cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) a arătat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente în toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în ceea ce privește prevenirea agravării bolii, pacienții cărora li s-a administrat placebo și care

au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei cărora li s-a administrat memantină (21% față de 11%,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție:

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%.  $t_{max}$  este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

### Distribuție:

Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori de 70-150 ng/ml (0,5-1  $\mu\text{mol/l}$ ), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5 până la 30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 l/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

### Metabolizare:

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit, ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

Într-un studiu în care s-a utilizat  $^{14}\text{C}$ -memantină administrată oral, o valoare medie de 84% din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

### Eliminare:

Memantina este eliminată monoexponențial cu un  $t_{1/2}$  terminal de 60-100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total ( $Cl_{tot}$ ) a fost de 170 ml/min și 1,73  $\text{m}^2$ , iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară.

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7-9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau prin ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

### Linearitate:

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze de 10-40 mg.

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică:

La o doză de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii  $k_i$  (constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5  $\mu\text{mol/l}$  în cortexul frontal.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de scurtă durată la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la nerozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.



În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate au fost observate inconstant modificări oculare la rozătoare și la câine, dar nu și la maimuță. Examinările oftalmoscopice specifice efectuate în studiile clinice cu memantină nu au evidențiat nicio modificare oculară.

La rozătoare s-a observat fosfolipidoză în macrofagele pulmonare, datorită acumulării de memantină în lizozomi. Acest efect este cunoscut pentru alte substanțe active cu proprietăți cationice amfifile. Este posibilă o corelație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivel pulmonar. Acest efect a fost observat la rozătoare numai în cazul utilizării unor doze mari. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în doze maternotoxice, și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fătului prin expunere la concentrații plasmatiche identice sau puțin mai mari decât cele atinse în clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Crospovidonă  
Stearat de magneziu

#### Film:

Hipromeloză  
Polisorbat 80  
Macrogol 400  
Dioxid de titan (E 171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PE/PVDC-aluminiu.  
Sunt disponibile cutii cu 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 și 112 comprimate.

Memantine Accord 10 mg comprimate filmate sunt disponibile, de asemenea, în blister perforat de tip calendar cu unități de doză, în cutii cu 14x1, 28x1, 56x1 sau 98x1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/880/001  
EU/1/13/880/002  
EU/1/13/880/003  
EU/1/13/880/004  
EU/1/13/880/005  
EU/1/13/880/006  
EU/1/13/880/007  
EU/1/13/880/008  
EU/1/13/880/014  
EU/1/13/880/016  
EU/1/13/880/017  
EU/1/13/880/018  
EU/1/13/880/019

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 04-12-2013  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 august 2018

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 20 mg comprimate filmate.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg. Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 295,18 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare roșu deschis până la gri-roșu, de formă oval-alungită, divizate cu o linie mediană, marcate cu „MT” divizat de linia mediană pe o față și „20” divizat de linia mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală. Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

.În consecință, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

#### *Adulți:*

Ajustarea dozei:

Doza zilnică maximă este de 20 mg pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, doza de întreținere este determinată prin creștere progresivă cu 5 mg pe săptămână în primele 3 săptămâni, după cum urmează. Pentru creșterea dozei sunt disponibile comprimate de alte concentrații.

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 5 mg pe zi timp de 7 zile.

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 10 mg pe zi timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 15 mg pe zi timp de 7 zile.

Din a patra săptămână:

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 20 mg pe zi.

Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

*Vârstnici:* Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârsta de peste 65 ani este de 20 mg pe zi, după cum a fost descris mai sus.

*Insuficiență renală:* La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30-49 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg. Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament doza a fost bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 20 mg/zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg.

*Insuficiență hepatică:* La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozelor. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă administrarea Memantine Accord la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

*Copii și adolescenți*

Memantine Accord nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârstă sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Memantine Accord trebuie administrat o dată pe zi și trebuie luat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi luate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori predispozanți pentru epilepsie.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Acești compuși acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse (mai ales cele privind sistemul nervos central) pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul

gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe ale tractului urinar cu bacterii din genul *Proteus*.

În majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă decompensată (clasele III-IV NYHA), sau hipertensiune arterială necontrolată. Prin urmare, sunt disponibile puține date despre aceste grupuri de pacienți și trebuie monitorizați cu atenție pacienții cu aceste afecțiuni.

#### Excipienți

Memantine Accord conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datorită efectelor farmacologice și mecanismului de acțiune al memantinei, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticilor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, datorită riscului de psihoză farmacotoxică. Ambii compuși sunt antagoniști ai NMDA înrudiți chimic. Aceeași afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al asocierii memantinei și fenitoinii.
- Alte substanțe active cum ar fi cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice.
- Există posibilitatea reducerii concentrației serice a hidroclorotiazidei (HCT) când memantina se administrează concomitent cu HCT sau cu orice asocierie care conține HCT.
- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină de control (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studii de farmacocinetică cu doză unică administrată la voluntari tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active pentru memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși tineri nu s-au observat efecte relevante ale memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

*In vitro*, memantina nu inhibă CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Pentru memantină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale au arătat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât atinse în clinică (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

### Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

### Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse ale memantinei în studiile non-clinice asupra fertilității la masculi și femele.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

De obicei, boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, memantina are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje, de aceea pacienții din ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat memantină și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de memantină nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului cărora i s-a administrat memantină decât în cadrul grupului cărora i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu memantină și după punerea acesteia pe piață. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse sunt grupate pe sisteme, aparate și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Somnolență Confuzie, Halucinații <sup>1</sup> Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	Amețeli Tulburări de echilibru Mers anormal Convulsii
Afecțiuni cardiovasculare	Mai puțin frecvente Frecvente	Insuficiență cardiacă Hipertensiune arterială

Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă/ tromboembolism
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Constipație Vărsături Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepato-biliare	Frecvente  Frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcționale hepatice Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Oboseală

<sup>1</sup> Halucinațiile au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

<sup>2</sup> Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste evenimente au fost raportate la pacienții tratați cu memantină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și experiența de după punerea pe piață a medicamentului privitoare la supradozaj.

*Simptome:* Doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg/zi timp de 3 zile) au fost asociate fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, moleșală, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații, și tulburări de mers) și/sau simptome gastrointestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj pacientul a supraviețuit unei doze orale totale de 2 000 mg memantină prezentând efecte asupra sistemului nervos central (comă timp de 10 zile, și mai târziu diplopie și agitație). Pacientului i s-a aplicat tratament simptomatic și plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Pacientului i se administrase 400 mg memantină pe cale orală. Acesta a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierderea conștienței.

*Tratament:* În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu spălătura gastrică, cărbunele medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central (SNC), trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

Există un număr tot mai mare de dovezi conform cărora tulburările neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la expresia simptomelor cât și la evoluția bolii în cazul demenței neurodegenerative.

Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, voltaj-dependent, cu afinitate moderată. Acesta modulează efectele concentrațiilor tonice patologice crescute ale glutamatului care pot determina disfuncții neuronale.

#### *Studii clinice:*

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți care sufereau de boală Alzheimer moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale la mini testul pentru examinarea stării mentale (MMSE) de 3-14) au fost incluși 252 pacienți din ambulatoriu. Studiul a arătat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparativ cu placebo la 6 luni (analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor CIBIC-plus:  $p = 0,025$ ; studiu cooperativ privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev):  $p = 0,003$ ; baterie de teste pentru afectare severă (SIB):  $p = 0,002$ ).

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer ușoare până la moderate (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți. Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește criteriile finale principale de evaluare: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ( $p = 0,003$ ) și CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică a obiectivului primar de eficacitate în săptămâna 24.

O metaanaliză a pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă (scoruri totale MMSE  $< 20$ ) din șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studii cu pacienți cărora li se administrează monoterapie și studii cu pacienți aflați în tratament cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) a arătat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente în toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în ceea ce privește prevenirea agravării bolii, deoarece pacienții cărora li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei cărora li s-a administrat memantină (21% față de 11%,  $p < 0,0001$ ).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție:

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%.  $t_{max}$  este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

#### Distribuție:



Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori de 70-150 ng/ml (0,5-1 μmol/l), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5-30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 l/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

#### Metabolizare:

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit, ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

Într-un studiu în care s-a utilizat <sup>14</sup>C-memantină administrată oral, o valoare medie de 84% din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

#### Eliminare:

Memantina este eliminată monoexponențial cu un  $t_{1/2}$  terminal de 60-100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total ( $Cl_{tot}$ ) a fost de 170 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară.

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor prin modificări radicale ale dietei, de exemplu de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau prin ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

#### Linearitate:

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze de 10-40 mg.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică: La o doză de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii  $k_i$  (constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5 μmol/l în cortexul frontal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de scurtă durată la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la nerozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate au fost observate inconstant modificări oculare la rozătoare și la câine, dar nu și la maimuță. Examinările oftalmoscopice specifice efectuate în studiile clinice cu memantină nu au evidențiat nicio modificare oculară.

La rozătoare s-a observat fosfolipidoză în macrofagele pulmonare, datorită acumulării de memantină în lizozomi. Acest efect este cunoscut pentru alte substanțe active cu proprietăți cationice amfifile. Este posibilă o corelație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivel pulmonar. Acest efect a fost observat la rozătoare numai în cazul utilizării unor doze mari. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în doze maternotoxice, și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fătului prin expunere la concentrații plasmatiche identice sau puțin mai mari decât cele atinse în clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Crospovidonă  
Stearat de magneziu

#### *Film:*

Hipromeloză  
Polisorbat 80  
Macrogol 400  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer și oxid roșu de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC/PE/PVDC-aluminiu.  
Sunt disponibile cutii cu 14, 28, 42, 56 și 98 de comprimate.

Memantine Accord 20 mg comprimate filmate sunt disponibile, de asemenea, în blister perforat de tip calendar cu unități de doză, în cutii cu 14x1, 28x1, 56x1 sau 98x1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/880/009  
EU/1/13/880/010  
EU/1/13/880/011  
EU/1/13/880/012  
EU/1/13/880/015  
EU/1/13/880/020  
EU/1/13/880/021  
EU/1/13/880/022  
EU/1/13/880/023

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 04-12-2013  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 august 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 5 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 10 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 15 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 20 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,15 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 73,80 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 183,13 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 15 mg, echivalent cu memantină 12,46 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 221,39 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 295,18 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimatele filmate de 5 mg sunt de culoare albă, de formă oval-alungită, marcate cu „MT” pe o față și cu „5” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de 10 mg sunt albe, de formă oval-alungită, divizate cu o linie mediană, marcate pe o față cu „MT” divizat de linia mediană și cu „10” divizat de linia mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Comprimatele filmate de 15 mg sunt de culoare portocalie până la gri-portocaliu, de formă oval-alungită, marcate cu „MT” pe o față și cu „15” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de 20 mg sunt de culoare roșu deschis până la gri-roșu, de formă oval-alungită, divizate cu o linie mediană, marcate cu „MT” divizat de linia mediană pe o față și cu „20” divizat de linia mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește

pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală. Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

În consecință, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

#### *Adulți:*

Ajustarea dozei

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este de 5 mg pe zi, crescută în trepte în primele 4 săptămâni ale tratamentului, până când se atinge doza de întreținere recomandată, după cum urmează:

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Pacientul trebuie să ia câte un comprimat filmat de 5 mg (de culoare albă) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Pacientul trebuie să ia câte un comprimat filmat de 10 mg (de culoare albă, divizat cu linie mediană) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia câte un comprimat filmat de 15 mg (de culoare portocalie până la gri-portocaliu) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 4 (zilele 22-28):

Pacientul trebuie să ia câte un comprimat filmat de 20 mg (de culoare roșu deschis până la gri-roșu, divizat cu linie mediană) pe zi, timp de 7 zile.

#### **Doza de întreținere**

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

*Vârstnici:* Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârsta de peste 65 ani este de 20 mg pe zi (comprimate de 20 mg o dată pe zi), după cum a fost descris mai sus.

*Insuficiență renală:* La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30-49 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg. Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament doza a fost bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 20 mg/zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg.

*Insuficiență hepatică:* La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozelor. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă administrarea Memantine Accord la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Copii și adolescenți*

Memantine Accord nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârstă sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

#### Mod de administrare

Memantine Accord trebuie administrat o dată pe zi și trebuie luat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi luate cu sau fără alimente.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori predispozanți pentru epilepsie.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Acești compuși acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse (mai ales cele privind sistemul nervos central) pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe ale tractului urinar cu bacterii din genul *Proteus*.

În majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă decompensată (clasele III-IV NYHA), sau hipertensiune arterială necontrolată. Prin urmare, sunt disponibile puține date despre aceste grupuri de pacienți și trebuie monitorizați cu atenție pacienții cu aceste afecțiuni.

*Excipienți:* Memantine Accord conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită efectelor farmacologice și mecanismului de acțiune al memantinei, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticelor pot fi reduce. Administrarea concomitentă a memantinei cu antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, datorită riscului de psihoză farmacotoxică. Ambii compuși sunt antagoniști ai NMDA înrudiți chimic. Aceeași afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al asocierii memantinei și fenitoinii.
- Alte substanțe active cum ar fi cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatiche.
- Există posibilitatea reducerii concentrației serice a hidroclorotiazidei (HCT) când memantina se administrează concomitent cu HCT sau cu orice asociere care conține HCT.
- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină de control (INR) la

pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studii de farmacocinetică cu doză unică administrată la voluntari tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active pentru memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși tineri nu s-au observat efecte relevante ale memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

*In vitro*, memantina nu inhibă CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Pentru memantină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât cele atinse în clinică (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

##### Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse ale memantinei în studiile non-clinice asupra fertilității la masculi și femele.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

De obicei, boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, memantina are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje, de aceea pacienții din ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat memantină și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de memantină nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului căruia i s-a administrat memantină decât în cadrul grupului căruia i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu memantină și după punerea acesteia pe piață. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse sunt grupate pe sisteme, aparate și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Somnolență Confuzie, Halucinații <sup>1</sup> Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	Amețeli Tulburări de echilibru Mers anormal Convulsii
Afecțiuni cardiovasculare	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Tromboză venoasă/ tromboembolism
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Constipație Vărsături Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepato-biliare	Frecvente  Frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcționale hepatice Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Oboseală

<sup>1</sup>Halucinațiile au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

<sup>2</sup> Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste evenimente au fost raportate la pacienții tratați cu memantină.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**



Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și experiența de după punerea pe piață a medicamentului privitoare la supradozaj.

*Simptome:* Doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg/zi timp de 3 zile) au fost asociate fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, moleșeală, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații, și tulburări de mers) și/sau simptome gastrointestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj pacientul a supraviețuit unei doze orale totale de 2 000 mg memantină prezentând efecte asupra sistemului nervos central (comă timp de 10 zile, și mai târziu diplopie și agitație). Pacientului i s-a aplicat tratament simptomatic și plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Pacientului i se administrase 400 mg memantină pe cale orală. Acesta a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierderea conștienței.

*Tratament:* În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu spălătura gastrică, cărbunele medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare a sistemului nervos central (SNC), trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

Există un număr tot mai mare de dovezi conform cărora tulburările neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la expresia simptomelor cât și la evoluția bolii în cazul demenței neurodegenerative.

Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, voltaj-dependent, cu afinitate moderată. Acesta modulează efectele concentrațiilor tonice patologice crescute ale glutamatului care pot determina disfuncții neuronale.

#### *Studii clinice:*

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți care sufereau de boală Alzheimer moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale la mini testul pentru examinarea stării mentale (MMSE) de 3-14) au fost incluși 252 pacienți din ambulatoriu. Studiul a prezentat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparativ cu placebo la 6 luni (analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor CIBIC-plus:  $p = 0,025$ ; studiu cooperativ privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev):  $p = 0,003$ ; baterie de teste pentru afectare severă (SIB):  $p = 0,002$ ).

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer ușoare până la moderate (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți.

Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește criteriile finale principale de evaluare: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ( $p = 0,003$ ) și CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică a obiectivului primar de eficacitate în săptămâna 24.

O metaanaliză a pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) din șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studii cu pacienți cărora li se administrează monoterapie și studii cu pacienți aflați în tratament cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) a arătat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente în toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în ceea ce privește prevenirea agravării bolii, deoarece pacienții cărora li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei cărora li s-a administrat memantină (21% față de 11%,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție:

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%.  $t_{max}$  este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

### Distribuție:

Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori de 70-150 ng/ml (0,5-1  $\mu\text{mol/l}$ ), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5-30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 l/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

### Metabolizare:

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit, ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

Într-un studiu în care s-a utilizat  $^{14}\text{C}$ -memantină administrată oral, o valoare medie de 84% din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

### Eliminare:

Memantina este eliminată monoexponențial cu un  $t_{1/2}$  terminal de 60-100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total ( $Cl_{tot}$ ) a fost de 170 ml/min și 1,73  $\text{m}^2$ , iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară.

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor prin modificări radicale ale dietei, de exemplu de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau prin ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

### Linearitate:

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze de 10-40 mg.

*Relația farmacocinetică/farmacodinamie:* La o doză de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii  $k_i$  (constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5  $\mu\text{mol/l}$  în cortexul frontal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de scurtă durată la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la nerozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate au fost observate inconstant modificări oculare la rozătoare și la câine, dar nu și la maimuță. Examinările oftalmoscopice specifice efectuate în studiile clinice cu memantină nu au evidențiat nicio modificare oculară.

La rozătoare s-a observat fosfolipidoză în macrofagele pulmonare, datorită acumulării de memantină în lizozomi. Acest efect este cunoscut pentru alte substanțe active cu proprietăți cationice amfifile. Este posibilă o corelație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivel pulmonar. Acest efect a fost observat la rozătoare numai în cazul utilizării unor doze mari. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în doze maternotoxice, și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fătului prin expunere la concentrații plasmatice identice sau puțin mai mari decât cele atinse în clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleul pentru comprimatele filmate de 5/10/15/20 mg:*

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Crospovidonă  
Stearat de magneziu

*Filmul pentru comprimatele filmate de 5/10/15/20 mg:*

Hipromeloză  
Polisorbat 80  
Macrogol 400  
Dioxid de titan (E 171)

*Suplimentar pentru comprimatele filmate de 15 mg și 20 mg:*

Oxid galben de fer și oxid roșu de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC/PE/PVDC-aluminiu

Cutii cu blistere a 28 de comprimate, care conțin 7 comprimate de 5 mg, 7 comprimate de 10 mg, 7 comprimate de 15 mg și 7 comprimate de 20 mg.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/880/013

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 04-12-2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 august 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Delorbis Pharmaceuticals Ltd  
17 Athinon Street  
Ergates Industrial Area  
Nicosia  
2643  
Cipru

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele .

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 10 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate.  
14 comprimate filmate.  
28 comprimate filmate.  
30 comprimate filmate.  
42 comprimate filmate.  
50 comprimate filmate.  
56 comprimate filmate.  
98 comprimate filmate.  
100 comprimate filmate.  
112 comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
O dată pe zi.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/880/001 28 comprimate filmate  
EU/1/13/880/002 30 comprimate filmate.  
EU/1/13/880/003 42 comprimate filmate.  
EU/1/13/880/004 50 comprimate filmate.  
EU/1/13/880/005 56 comprimate filmate.  
EU/1/13/880/006 98 comprimate filmate.  
EU/1/13/880/007 100 comprimate filmate.  
EU/1/13/880/008 112 comprimate filmate.  
EU/1/13/880/014 14 comprimate filmate.

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Memantine Accord 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ  
BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 10 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 10 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate.  
14 x 1 comprimate filmate  
28 x 1 comprimate filmate  
56 x 1 comprimate filmate  
98 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
O dată pe zi.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/880/016	14 x 1 comprimate filmate
EU/1/13/880/017	28 x 1 comprimate filmate
EU/1/13/880/018	56 x 1 comprimate filmate
EU/1/13/880/019	98 x 1 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Memantine Accord 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ  
BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 10 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Luni  
Marți  
Miercuri  
Joi  
Vineri  
Sâmbătă  
Duminică

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 20 mg, comprimate filmate.  
clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate.  
14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
42 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
O dată pe zi.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/880/009 28 comprimate filmate  
EU/1/13/880/010 42 comprimate filmate  
EU/1/13/880/011 56 comprimate filmate  
EU/1/13/880/012 98 comprimate filmate  
EU/1/13/880/015 14 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Memantine Accord 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 20 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. NUMĂRUL LOTULUI**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE CU BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 20 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate.

14 x 1 comprimate filmate

28 x 1 comprimate filmate

56 x 1 comprimate filmate

98 x 1 comprimate filmate

**5. ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
O dată pe zi.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/880/020	14 x 1 comprimate filmate
EU/1/13/880/021	28 x 1 comprimate filmate
EU/1/13/880/022	56 x 1 comprimate filmate
EU/1/13/880/023	98 x 1 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. GENERAL CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Memantine Accord 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ  
BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 20 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Luni  
Marți  
Miercuri  
Joi  
Vineri  
Sâmbătă  
Duminică

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE CU 28 DE COMPRIMATE – PACHET PENTRU ÎNCEPEREA TRATAMENTULUI – SCHEMĂ DE TRATAMENT PENTRU 4 SĂPTĂMÂNI**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 5 mg, comprimate filmate  
Memantine Accord 10 mg, comprimate filmate  
Memantine Accord 15 mg, comprimate filmate  
Memantine Accord 20 mg, comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

#### **2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,15 mg.  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 15 mg, echivalent cu memantină 12,46 mg.  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet pentru începerea tratamentului  
Fiecare cutie cu 28 de comprimate filmate pentru o schemă de tratament cu durata de 4 săptămâni conține:  
7 x Memantine Accord 5 mg  
7 x Memantine Accord 10 mg  
7 x Memantine Accord 15 mg  
7 x Memantine Accord 20 mg

#### **5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
O dată pe zi.

Pentru continuarea tratamentului, vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/880/013 28 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Memantine Accord 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimate filmate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ PENTRU BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 5 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 10 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 15 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 20 mg comprimate filmate

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

clorhidrat de memantină

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate, Memantine Accord 5 mg  
7 comprimate filmate, Memantine Accord 10 mg  
7 comprimate filmate, Memantine Accord 15 mg  
7 comprimate filmate, Memantine Accord 20 mg

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Un comprimat pe zi.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Săptămâna 1

Săptămâna 2

Săptămâna 3

Săptămâna 4

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine Accord 5 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 10 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 15 mg comprimate filmate  
Memantine Accord 20 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Memantine Accord 10 mg comprimate filmate clorhidrat de memantină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Memantine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Memantine Accord
3. Cum să luați Memantine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Memantine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Memantine Accord și pentru ce se utilizează**

##### **Cum acționează Memantine Accord**

Memantine Accord conține substanța activă clorhidrat de memantină.

Memantine Accord aparține grupului de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței.

Pierderea memoriei în boala Alzheimer este datorată tulburării transmisiei semnalelor în creier. Creierul conține așa-numiții receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Memantine Accord aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Memantine Accord acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

##### **Pentru ce se utilizează Memantine Accord**

Memantine Accord se utilizează pentru tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Memantine Accord**

##### **Nu luați Memantine Accord:**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la clorhidratul de memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Memantine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți antecedente de convulsii epileptice
- dacă ați suferit recent un infarct miocardic (atac de inimă), sau dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

În aceste situații, tratamentul trebuie supravegheat cu atenție, iar beneficiul clinic al tratamentului cu Memantine Accord trebuie reevaluat de către medicul dumneavoastră la intervale regulate.

Dacă aveți insuficiență renală (probleme cu rinichii), medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție funcția renală și dacă este necesar să adapteze corespunzător dozele de memantină.

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anestezic), dextrometorfan (folosit în general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

Nu este recomandată utilizarea Memantine Accord la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Memantine Accord împreună cu alte medicamente:**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Memantine Accord și poate fi necesară ajustarea dozelor de către medicul dumneavoastră:

amantadină, ketamină, dextrometorfan  
dantrolen, baclofen  
cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină, nicotină  
hidroclorotiazidă (sau orice asociere care conține hidroclorotiazidă)  
anticolinergice (substanțe utilizate, în general, pentru tratamentul tulburărilor de mișcare sau crampelor intestinale)  
anticonvulsivante (substanțe utilizate, în general, pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor)  
barbiturice (substanțe utilizate, în general, pentru inducerea somnului)  
agoniști dopaminergici (substanțe cum ar fi L-dopa, bromocriptină);  
neuroleptice (substanțe utilizate în tratamentul tulburărilor psihice).  
anticoagulante orale

Dacă vă internați în spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Memantine Accord

### **Memantine Accord împreună cu alimente și băuturi:**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați schimbat recent sau intenționați să schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), dacă aveți acidoză tubulară renală (ATR-exces în sânge de substanțe care formează acizi, datorită disfuncției renale (funcție renală redusă)) sau de infecții severe ale tractului urinar (structura care transportă urina), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### *Sarcina*

Utilizarea memantinei nu este recomandată la femeile gravide.

#### *Alăptarea*

Femeile care iau Memantine Accord nu trebuie să alăpteze.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

De asemenea, Memantine Accord vă poate modifica reactivitatea, afectând capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

### **Memantine Accord conține lactoză**

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va da sfaturile necesare.

### **3. Cum să luați Memantine Accord**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Doze

Doza de Memantine Accord recomandată pentru adulți și pacienți vârstnici este de 20 mg o dată pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, această doză este atinsă gradat conform următoarei scheme zilnice de tratament:

săptămâna 1	o jumătate de comprimat de 10 mg
săptămâna 2	un comprimat de 10 mg
săptămâna 3	un comprimat și jumătate de 10 mg
săptămâna 4 și după	două comprimate de 10 mg o dată pe zi

Doza inițială uzuală este de o jumătate de comprimat o dată pe zi (1 x 5 mg) în prima săptămână. Aceasta se crește la un comprimat o dată pe zi (1 x 10 mg) în a doua săptămână și la un comprimat și jumătate o dată pe zi (1 x 15 mg) în a treia săptămână. Începând din a patra săptămână, doza uzuală este de 2 comprimate o dată pe zi (1 x 20 mg).

#### Doze la pacienții cu insuficiență renală

Dacă aveți insuficiență renală, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată afecțiunii dumneavoastră. În acest caz, medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze funcția renală la intervale stabilite.

#### Mod de administrare

Memantine Accord trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru ca medicamentul să fie benefic, trebuie să îl luați zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

#### Durata tratamentului

Continuați să luați Memantine Accord atât timp cât aceasta vă face bine. Medicul dumneavoastră trebuie să vă evalueze tratamentul în mod regulat.

**Dacă luați mai mult Memantine Accord decât trebuie:**

- În general, dacă luați o doză de Memantine Accord prea mare aceasta nu vă face niciun rău. Puteți prezenta mai accentuat simptomele descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- Dacă se produce un supradozaj cu Memantine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați ajutor medical, deoarece puteți să aveți nevoie de asistență medicală.

**Dacă uitați să luați Memantine Accord:**

- Dacă observați că ați uitat să luați doza dumneavoastră de Memantine Accord, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate sunt ușoare până la moderate.

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, diminuarea amplitudinii mișcărilor respiratorii, hipertensiune arterială și hipersensibilitate la medicament

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)*

- oboseală, infecții fungice, confuzie, halucinații, vărsături, mers anormal, insuficiență cardiacă și cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă/tromboembolism)

*Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane)*

- convulsii

*Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).*

- Pancreatită, inflamație la nivelul ficatului și reacții psihotice

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate la pacienți tratați cu memantină.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Memantine Accord



Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Memantine Accord după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Memantine Accord**

Substanța activă este clorhidratul de memantină. Fiecare comprimat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.

Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, crospovidonă și stearat de magneziu, toate în nucleul comprimatului; hipromeloză, polisorbit 80, macrogol 400, dioxid de titan (E 171), toate în filmul comprimatului.

### **Cum arată Memantine Accord și conținutul ambalajului**

Memantine Accord comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de 10 mg, de culoare albă, de formă oval-alungită, divizate cu o linie mediană, marcate pe o față cu „MT” divizat de linia mediană și cu „10” divizat de linia mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Memantine Accord comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere (din PVC/PE/PVDC-aluminiu) a 14 comprimate, 28 comprimate, 30 comprimate, 42 comprimate, 50 comprimate, 56 comprimate, 98 comprimate, 100 comprimate și 112 comprimate. Memantine Accord comprimate filmate sunt disponibile, de asemenea, în blister perforat de tip calendar cu unități de doză, în cutii cu 14x1, 28x1, 56x1 sau 98x1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață:**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

### **Fabricantul:**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area, 2643 Nicosia  
Cipru

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

**Acest prospect a fost aprobat ultima dată în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

**Prospect: Informații pentru utilizator**

**Memantine Accord 20 mg comprimate filmate**  
clorhidrat de memantină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Memantine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Memantine Accord
3. Cum să luați Memantine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Memantine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este Memantine Accord și pentru ce se utilizează**

**Cum acționează Memantine Accord:**

Memantine Accord conține substanța activă clorhidrat de memantină.

Memantine Accord aparține grupului de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței.

Pierderea memoriei în boala Alzheimer este datorată tulburării transmisiei semnalelor în creier. Creierul conține așa-numiții receptori NMDA care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Memantine Accord aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Memantine Accord acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

**Pentru ce se utilizează Memantine Accord:**

Memantine Accord se utilizează pentru tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderat până la severă.

**2. Ce trebuie să știți înainte să luați Memantine Accord**

**Nu luați Memantine Accord:**

- dacă sunteți alergic la clorhidratul de memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

**Atenționări și precauții**

Înainte să luați Memantine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți antecedente de convulsii epileptice

- dacă ați suferit recent un infarct miocardic (atac de inimă), sau dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

În aceste situații, tratamentul trebuie supravegheat cu atenție, iar beneficiul clinic al tratamentului cu Memantine Accord trebuie reevaluat de către medicul dumneavoastră la intervale regulate.

Dacă aveți insuficiență renală (probleme la rinichi), medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție funcția renală și să adapteze corespunzător dozele de memantină.

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anestetic), dextrometorfan (folosit în general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

Nu este recomandată utilizarea Memantine Accord la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Memantine Accord împreună cu alte medicamente:**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Memantine Accord și poate fi necesară ajustarea dozelor de către medicul dumneavoastră:

amantadină, ketamină, dextrometorfan  
dantrolen, baclofen  
cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină, nicotină  
hidroclorotiazidă (sau orice asociere care conține hidroclorotiazidă)  
anticolinergice (substanțe utilizate, în general, pentru tratamentul tulburărilor de mișcare sau crampelor intestinale)  
anticonvulsivante (substanțe utilizate, în general, pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor)  
barbiturice (substanțe utilizate, în general, pentru inducerea somnului)  
agoniști dopaminergici (substanțe cum ar fi L-dopa, bromocriptină);  
neuroleptice (substanțe utilizate în tratamentul tulburărilor psihice).  
anticoagulante orale

Dacă vă internați în spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Memantine Accord

### **Memantine Accord împreună cu alimente și băuturi:**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați schimbat recent sau intenționați să schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), dacă aveți acidoză tubulară renală (ATR-exces în sânge de substanțe care formează acizi, datorită disfuncției renale (probleme la funcția renală)) sau de infecții grave ale tractului urinar (structura care transportă urina), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### *Sarcina*

Utilizarea memantinei nu este recomandată la femeile gravide.

#### *Alăptarea*

Femeile care iau Memantine Accord nu trebuie să alăpteze.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

De asemenea, Memantine Accord vă poate modifica reactivitatea, afectând capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

### **Memantine Accord conține lactoză**

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va da sfaturile necesare.

### **3. Cum să luați Memantine Accord**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Doze

Doza de Memantine Accord recomandată pentru adulți și pacienți vârstnici este de 20 mg o dată pe zi.

Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, această doză este atinsă gradat conform următoarei scheme zilnice de tratament. Pentru creșterea dozei sunt disponibile comprimate de alte concentrații.

La inițierea tratamentului, veți începe să luați comprimate filmate Memantine Accord 5 mg o dată pe zi. Această doză va fi crescută săptămânal cu 5 mg până la atingerea dozei recomandate (de întreținere). Doza recomandată de întreținere este de 20 mg o dată pe zi, care se atinge la începutul celei de a patra săptămâni.

#### Doze la pacienții cu insuficiență renală

Dacă aveți insuficiență renală, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată afecțiunii dumneavoastră. În acest caz, medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze funcția renală la intervale stabilite.

#### Mod de administrare

Memantine Accord trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru a profita de medicament, ar trebui să îl luați zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

#### Durata tratamentului

Continuați să luați Memantine Accord atât timp cât aceasta vă face bine și nu aveți reacții adverse intolerabile. Medicul dumneavoastră trebuie să vă evalueze tratamentul în mod regulat.

### **Dacă luați mai mult Memantine Accord decât trebuie:**

- În general, dacă luați o doză de Memantine Accord prea mare aceasta nu vă face niciun rău. Puteți prezenta mai accentuat simptomele descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- Dacă se produce un supradozaj cu Memantine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați ajutor medical, deoarece puteți să aveți nevoie de asistență medicală.

### **Dacă uitați să luați Memantine Accord:**

- Dacă observați că ați uitat să luați doza dumneavoastră de Memantine Accord, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice alte întrebări referitoare la utilizarea acestui medicament, consultați-vă medicul sau farmacistul.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate sunt ușoare până la moderate.

*Frecvente (1 până la 10 persoane din 100)*

- dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, diminuarea amplitudinii mișcărilor respiratorii, hipertensiune arterială și hipersensibilitate la medicament

*Mai puțin frecvente (1 până la 10 persoane din 1000)*

- oboseală, infecții fungice, confuzie, halucinații, vărsături, mers anormal, insuficiență cardiacă și cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă/tromboembolism)

*Foarte rare (la mai puțin de 1 din 10.000 de persoane)*

- convulsii

*Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- Pancreatite, inflamație la nivelul ficatului și reacții psihotice

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate la pacienți tratați cu memantină.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Memantine Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Memantine Accord**

Substanța activă este clorhidratul de memantină. Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, crospovidonă, stearat de magneziu, toate în nucleul comprimatului; hipromeloză, polisorbat 80, macrogol 400, dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fer (E 172), oxid galben de fer (E 172), toate în filmul comprimatului.

### **Cum arată Memantine Accord și conținutul ambalajului**

Memantine Accord comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare roșu deschis până la gri-roșu, de formă oval-alungită, divizate cu o linie mediană, marcate cu „MT” divizat de linia mediană pe o față și cu „20” divizat de linia mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Memantine Accord comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere (din PVC/PE/PVDC-aluminiu) a 14 comprimate, 28 comprimate, 42 comprimate, 56 comprimate și 98 comprimate. Memantine Accord comprimate filmate sunt disponibile, de asemenea, în blister perforat de tip calendar cu unități de doză, în cutii cu 14x1, 28x1, 56x1 sau 98x1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață:**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

### **Fabricantul**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area, 2643 Nicosia  
Cipru

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polonia

### **Acest prospect a fost aprobat ultima dată în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Memantine Accord 5 mg comprimate filmate**  
**Memantine Accord 10 mg comprimate filmate**  
**Memantine Accord 15 mg comprimate filmate**  
**Memantine Accord 20 mg comprimate filmate**  
clorhidrat de memantină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Memantine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Memantine Accord
3. Cum să luați Memantine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Memantine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Memantine Accord și pentru ce se utilizează**

#### **Cum acționează Memantine Accord:**

Memantine Accord conține substanța activă clorhidrat de memantină.

Memantine Accord aparține grupului de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței.

Pierderea memoriei în boala Alzheimer este datorată tulburării transmisiei semnalelor în creier. Creierul conține așa-numiții receptori NMDA care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Memantine Accord aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Memantine Accord acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

#### **Pentru ce se utilizează Memantine Accord:**

Memantine Accord se utilizează pentru tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Memantine Accord**

#### **Nu luați Memantine Accord:**

- dacă sunteți alergic la clorhidratul de memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)



### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Memantine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți antecedente de convulsii epileptice
- dacă ați suferit recent un infarct miocardic (atac de inimă), sau dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

În aceste situații, tratamentul trebuie supravegheat cu atenție, iar beneficiul clinic al tratamentului cu Memantine Accord trebuie reevaluat de către medicul dumneavoastră la intervale regulate.

Dacă aveți insuficiență renală (probleme la rinichi), medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție funcția renală și să adapteze corespunzător dozele de memantină.

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anesthetic), dextrometorfan (folosit în general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

Nu este recomandată utilizarea Memantine Accord la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Memantine Accord împreună cu alte medicamente:**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Memantine Accord și poate fi necesară ajustarea dozelor de către medicul dumneavoastră:

amantadină, ketamină, dextrometorfan  
dantrolen, baclofen  
cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină, nicotină  
hidroclorotiazidă (sau orice asociere care conține hidroclorotiazidă)  
anticolinergice (substanțe utilizate, în general, pentru tratamentul tulburărilor de mișcare sau crampelor intestinale)  
anticonvulsivante (substanțe utilizate, în general, pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor)  
barbiturice (substanțe utilizate, în general, pentru inducerea somnului)  
agoniști dopaminergici (substanțe cum ar fi L-dopa, bromocriptină);  
neuroleptice (substanțe utilizate în tratamentul tulburărilor psihice).  
anticoagulante orale

Dacă vă internați în spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Memantine Accord.

### **Memantine Accord împreună cu alimente și băuturi:**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați schimbat recent sau intenționați să schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), dacă aveți acidoză tubulară renală (ATR-exces în sânge de substanțe care formează acizi, datorită disfuncției renale (probleme la funcția renală)) sau de infecții grave ale tractului urinar (structura care transportă urina), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### *Sarcina*

Utilizarea memantinei nu este recomandată la femeile gravide.

### *Alăptarea*

Femeile care iau Memantine Accord nu trebuie să alăpteze.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

De asemenea, Memantine Accord vă poate modifica reactivitatea, afectând capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

### **Memantine Accord conține lactoză**

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va da sfaturile necesare.

## **3. Cum să luați Memantine Accord**

Pachetul Memantine Accord pentru inițierea tratamentului este destinat utilizării numai la începutul tratamentului cu Memantine Accord.

Luați întotdeauna Memantine Accord exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### Doze

Doza recomandată pentru tratament este de 20 mg pe zi și se realizează prin creșterea treptată a dozei de Memantine Accord pe parcursul primelor trei săptămâni de tratament. Schema de tratament este indicată și pe ambalajul pachetului pentru inițierea tratamentului. Luați un comprimat o dată pe zi.

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Luați câte un comprimat filmat de 5 mg (de culoare albă) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Luați câte un comprimat filmat de 10 mg (de culoare albă, divizat cu o linie mediană) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Luați câte un comprimat filmat de 15 mg (de culoare portocalie până la gri-portocaliu ) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 4 (zilele 22-28):

Luați câte un comprimat filmat de 5 mg (de culoare roșu deschis până la gri-roșu, divizat cu o linie mediană) pe zi, timp de 7 zile.

săptămâna 1	Comprimat de 5 mg
săptămâna 2	Comprimat de 10 mg
săptămâna 3	Comprimat de 15 mg
săptămâna 4 și după	Comprimat de 20 mg o dată pe zi

### **Doza de întreținere**

Doza zilnică recomandată este de 20 mg o dată pe zi.

Pentru continuarea tratamentului, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

### Doze la pacienții cu insuficiență renală

Dacă aveți insuficiență renală, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată afecțiunii dumneavoastră.

În acest caz, medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze funcția renală la intervale stabilite.

### Mod de administrare

Memantine Accord trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru a profita de medicament, ar

trebuie să îl luați zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă.

Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

### Durata tratamentului

Continuați să luați Memantine Accord atât timp cât aceasta vă face bine. Medicul dumneavoastră trebuie

să vă evalueze tratamentul în mod regulat.

### **Dacă luați mai mult Memantine Accord decât trebuie:**

- În general, dacă luați o doză de Memantine Accord prea mare aceasta nu vă face niciun rău. Puteți prezenta mai accentuat simptomele descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- Dacă se produce un supradozaj cu Memantine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați ajutor medical, deoarece puteți să aveți nevoie de asistență medicală.

### **Dacă uitați să luați Memantine Accord:**

- Dacă observați că ați uitat să luați doza dumneavoastră de Memantine Accord, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice alte întrebări referitoare la utilizarea acestui produs, consultați-vă medicul sau farmacistul.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate sunt ușoare până la moderate.

### *Frecvente (1 până la 10 persoane din 100)*

- dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, diminuarea amplitudinii mișcărilor respiratorii, hipertensiune arterială și hipersensibilitate la medicament

### *Mai puțin frecvente (1 până la 10 persoane din 1000)*

- oboseală, infecții fungice, confuzie, halucinații, vărsături, mers anormal, insuficiență cardiacă și cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă/tromboembolism)

### *Foarte rare (la mai puțin de 1 din 10.000 de persoane)*

- convulsii

### *Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- Pancreatite, inflamație la nivelul ficatului și reacții psihotice

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate la pacienți tratați cu memantină.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Memantine Accord**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Memantine Accord**

Substanța activă este clorhidratul de memantină. Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 5/10/15/20 mg, echivalent cu memantină 4,15/8,31/12,46/16,62 mg.

Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, crospovidonă și stearat de magneziu, toate în nucleul comprimatului; hipromeloză, polisorbit 80, macrogol 400, dioxid de titan (E 171) și suplimentar pentru comprimatele filmate Memantine Accord de 15 mg și 20 mg oxid galben de fer și oxid roșu de fer (E 172), toate în filmul comprimatului.

### **Cum arată Memantine Accord și conținutul ambalajului**

Memantine Accord comprimate filmate de 5 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albă, de formă oval-alungită, marcate cu „MT” pe o față și cu „5” pe cealaltă față.

Memantine Accord comprimate filmate de 10 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albă, de formă oval-alungită, divizate cu o linie mediană, marcate pe o față cu „MT” divizat de linia mediană și cu „10” divizat de linia mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Memantine Accord comprimate filmate de 15 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare portocalie până la gri-portocaliu, de formă oval-alungită, marcate cu „MT” pe o față și cu „15” pe cealaltă față.

Memantine Accord comprimate filmate de 20 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare roșu deschis până la gri-roșu, de formă oval-alungită, divizate cu o linie mediană, marcate cu „MT” divizat de linia mediană pe o față și cu „20” divizat de linia mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

O cutie pentru inițierea tratamentului conține 28 comprimate în 4 blistere cu 7 comprimate Memantine Accord 5 mg, 7 comprimate Memantine Accord 10 mg, 7 comprimate Memantine Accord 15 mg și 7 comprimate Memantine Accord 20 mg.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață:**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**Fabricantul**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area, 2643 Nicosia  
Cipru

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

**Acest prospect a fost aprobat ultima dată în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.