

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 183,13 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, piklik, kaetud ja poolitusjoonega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud „MT“ ja poolitusjoon ning teisele küljele „10“ ja poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi peab alustama ja juhendama Alzheimeri dementsuse diagnoosimisele ja ravile spetsialiseerunud arst. Ravi tohib alustada vaid juhul, kui patsiendil on olemas hooldaja, kes kontrollib regulaarselt ravimi võtmist. Diagnoos tuleb panna vastavalt kehtivatele juhiste. Memantiini taluvust ja annustamist tuleb regulaarselt uuesti hinnata, soovitatavalt kolme kuu jooksul pärast ravi algust. Seejärel tuleb memantiini kliinilist kasu ja patsiendi taluvust ravile uuesti hinnata regulaarselt vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Säilitusravi võib jätkata seni, kuni ravist saadav kasu on soodne ja patsient talub ravi memantiiniga. Memantiinravi katkestamist tuleks kaaluda siis, kui terapeutilist efekti enam ei esine või kui patsient ei talu ravi.

Täiskasvanud

Doosi tiitrimine

Maksimaalne ööpäevane annus on 20 mg. Et vähendada kõrvaltoimete riski, tuleb säilitusannuse saavutamiseks annust järk-järgult suurendada 5 mg kaupa nädalas esimese 3 nädala jooksul järgmiselt.

1. nädal (1....7. päev):

Patsient peab võtma pool 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (5 mg) ööpäevas 7 päeva.

2. nädal (8....14. päev):

Patsient peab võtma ühe 10 mg õhukese polümeerikattega tableti (10 mg) ööpäevas 7 päeva.

3. nädal (15....21. päev):

Patsient peab võtma poolteist 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (15 mg) ööpäevas 7 päeva.

Alates 4. nädalast:

Patsient peab võtma kaks 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (20 mg) ööpäevas).

Säilitusannus

Soovitav säilitusannus on 20 mg ööpäevas.

Eakad

Kliiniliste uuringute põhjal on soovitatav annus üle 65-aastastele patsientidele 20 mg päevas (kaks 10 mg tabletti üks kord ööpäevas) nagu eespool kirjeldatud.

Neerukahjustus

Kergelt häirunud neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 50 – 80 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30 – 49 ml/min) tuleb ööpäevast annust vähendada 10 mg-ni. Kui talutavus on hea pärast vähemalt 7 - päevast ravi, siis võib annust suurendada kuni 20 mg/päevas vastavalt standardsele tiitrimisskeemile. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 5–29 ml/min) peab päevane annus olema 10 mg päevas.

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh A ja Child-Pugh B) pole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel pole memantiini kasutamise kohta andmeid. Memantine Accord ei ole soovitatav manustada raske maksakahjustusega patsientidele.

Lapsed ja noorukid

Memantine Accord'i ei soovitata kasutada alla 18 aastastel lastel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Memantine Accord'i manustatakse üks kord ööpäevas ja ravimi peab iga päev sisse võtma samal ajal. Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos söögiga või ilma söögita.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (loetletud lõigus 6.1).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusega peab ravima patsiente, kellel esineb epilepsia, kellel on varem esinenud krampe või kellel esinevad epilepsia teket soodustavad faktorid.

Vältida tuleb N-metüül-D-aspartaadi (NMDA)- antagonistide (amantadiin, ketamiin või deksametorfaan) samaaegset kasutamist. Need ravimid toimivad samadele retseptoritele nagu memantiin, mistõttu kõrvaltoimeid (peamiselt kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud) võib esineda sagedamini või enam väljendunult (vt ka lõik 4.5).

Mõnede tegurite tõttu, mis võivad tõsta uriini pH taset (vt lõik 5.2 „Eritumine“), võib vajalik olla patsiendi hoolikas jälgimine. Nendeks teguriteks on drastilised muutused dieedis, nt üleminek taimetoidule, või maosisu leelistavate puhvrite rohke manustamine. Uriini pH tõusu võivad põhjustada ka renaalne tubulaaratsidoos või raskekujulised *Proteus*-rühm bakterite poolt põhjustatud kuseteede infektsioonid.

Enamikes kliinilistes uuringutes ei osalenud hiljuti müokardiinfarkti põdenud, südame paispuudulikkuse (NYHA III-IV) või ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid. Seetõttu on vastavad andmed vähesed ning nende haigustega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Abiained

Memantine Accord sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi- galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Memantiini farmakoloogiliste toimete ja toimemehhanismi tõttu võivad ilmned järgmised koostoimed:

- Toimemehhanism lubab arvata, et NMDA-antagonistide (sh memantiini) samaaegne manustamine võib tugevdada L-dopa, dopamiinergiliste agonistide ja antikoliinergiliste ravimite toimet. Väheneda võib barbituraatide ja neuroleptikumide toime. Memantiini manustamine koos spasmolüütikumide, dantroleeni või baklofeeniga võib muuta nende toimet ning vajalikuks võib osutuda annuse korrigeerimine.
- Memantiini ja amantadiini koosmanustamist tuleb vältida, kuna on oht farmakotoksilise psühhoosi tekkeks. Mõlemad ravimid on keemiliselt sarnased NMDA-antagonistid. Sama võib kehtida ketamiini ja dekstrometorfaani kohta (vt ka lõik 4.4). Avaldatud on üks juhtum memantiini ja fenütoiini kombinatsiooni võimaliku ohtlikkuse kohta.
- Memantiiniga võivad koostoimeid anda ka teised amantadiiniga sama renaalset katioontransportsüsteemi kasutavad toimeained nagu tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin ja nikotiin, mille tagajärjel võib suureneda nende ravimite plasmakontsentratsioon.
- Memantiini manustamisel koos hüdroklorotiasiidi või mõne hüdroklorotiasiidi sisaldava kombineeritud preparaadiga võib väheneda hüdroklorotiasiidi sisaldus seerumis.
- Samaaegselt varfariiniga ravitud patsientidel teatati turuletulekujärgselt kogemuste põhjal üksikjuhtudel esinenud rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR, *international normalized ratio*) väärtuse suurenemisest. Kuigi põhjuslikku seost ei ole välja selgitatud, on samaaegselt suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel soovitatav jälgida protrombiini aega või INR väärtust.

Ühekordse annuse manustamisel farmakokineetika uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud olulisi toimeainetevahelisi koostoimeid memantiini ja gliburiidi/metformiini või donepesiili vahel.

Kliinilistes uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud memantiini mõju galantamiini farmakokineetikale.

Memantiin ei inhibeeri CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flaviini sisaldavat monooksügenaasi, epoksiidhüdrolaasi või sulfiteerumist *in vitro*.

4.6 Viljakus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed memantiini kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed näitavad võimalikku intrauteriinset kasvu vähendavat toimet kontsentratsioonide puhul, mis on samad või veidi suuremad inimesel saavutatavast kontsentratsioonist (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimestele ei ole teada. Memantiini ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul kui see on kindlalt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas memantiin eritub inimese rinnapiima, kuid võttes arvesse ravimi lipofiilsust, on see tõenäoline. Memantiini kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Viljakus

Fertiilsuse mittekliinilistes isas- ja emasloomade uuringutes memantiini kõrvaltoimeid ei täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõõdukas kuni raske Alzheimeri tõbi kahjustab tavaliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Peale selle on memantiinil vähene kuni keskmine mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, mistõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad oleksid eriti ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kerge kuni raske dementsuse kliinilistes uuringutes 1,784 ja 1,595 patsiendiga, kes said vastavalt memantiini või platseebot, ei olnud memantiiniga tekkinud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus platseebo omast erinev, kõrvaltoimed olid oma raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimetest olid memantiinirühmas kõrgema esinemissagedusega kui platseeborühmas pearinglus (vastavalt 6,3% vs 5,6%), peavalu (5,2% vs 3,9%), kõhukinnisus (4,6% vs 2,6%), unisus (3,4% vs 2,2%) ja hüpertensioon (4,1% vs 2,8%).

Alljärgnevas tabelis on esitatud memantiini kliinilistes uuringutes ja turule tuleku järgselt kogunenud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on jaotatud organsüsteemi klasside kaupa, kasutades esinemissageduse tähistamiseks järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), ei ole teada (olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik hinnata).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Seeninfektsioonid
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Psühhiaatrilised häired	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Teadmata	Unisus Segasus Hallutsinatsioonid ¹ Psühhootilised reaktsioonid ²
Närvisüsteemi häired	Sage Sage Aeg-ajalt Väga harva	Pearinglus Tasakaaluhäired Ebanormaalne kõnnak Krambid
Südamehäired	Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon Venoosne tromboos/trombembolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	düsnoe
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Kõhukinnisus Oksendamine Pankreatiit ²
Maksa ja sapiteede häired	Sage Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus Hepatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	Peavalu Väsimus

¹ Hallutsinatsioonid on peamiselt täheldatud raske Alzheimer'i tõvega patsientidel.

² Turuletulekujärgsetele kogemustele tuginevad üksikjuhud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turuletulekujärgsest kogemusest on selliseid juhtumeid memantiiniga ravitud patsientidel ka teatatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete andmete põhjal on kogemused üleannustamisega piiratud.

Sümptomid

Suhteliselt suurte üleannustega (vastavalt 200 mg ja 105 mg/päevas 3 päeva jooksul) seostatud sümptomid on olnud kas ainult väsimus, nõrkus ja/või kõhulahtisus või ei olnud üldse ühtegi sümptomit. Juhul kui üleannuse suurus polnud teada või oli alla 140 mg, ilmnesisid patsientidel kesknärvisüsteemi (segasus, uimasus, unisus, vertigo, ärrituvus, agressiivsus, hallutsinatsioonid ja kõnnaku häired) ja/või gastrointestinaaltraktiga (oksendamine ja kõhulahtisus) seotud sümptomid.

Kõige ekstreemsema üleannustamise juhtumi puhul jäi patsient kesknärvisüsteemi nähtudega (kooma 10 päeva, hiljem diploopia ja agitatsioon) elama 2000 mg memantiini suukaudsel manustamisel. Patsient sai sümptomaatilist ravi ja plasmafereesi. Patsient paranes ilma jäädava tagajärjeta.

Teise suure üleannustamise juhtumi puhul jäi samuti patsient elama ning paranes. Patsient oli saanud suukaudu 400 mg memantiini. Patsiendil tekkisid kesknärvisüsteemi nähud nagu rahutus, psühhoos, nägemishallutsinatsioonid, krambivalmidus, unisus, stuupor ja teadvusetus.

Ravi

Üleannustamise puhul peab ravi olema sümptomaatiline. Intoksikatsiooni või üleannustamise puhul pole olemas spetsiifilist antidooti. Vajadusel tuleks rakendada toimeaine eemaldamiseks standardseid kliinilisi protseduure, st maoloputust, aktiivsütt (potentsiaalse entero-hepaatilise ringe takistamine), uriini happeliseks muutmist, forsseeritud diureesi.

Kesknärvisüsteemi (KNSi) üldise ülestimulatsiooni tunnuste ja sümptomite puhul tuleks kaaluda hoolikat kliinilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dementsusevastased ravimid, ATC-kood: N06DX01.

Üha rohkem on andmeid selle kohta, et glutamaatergilise neurotransmissiooni häired (eriti NMDA-retseptorite tasemel) soodustavad nii haigusnähtude avaldumist kui haiguse progresseerumist neurodegeneratiivse dementsuse korral.

Memantiin on pingesõltuv, mõõduka afiinsusega mittekonkureeriv NMDA-retseptorite antagonist. Ta moduleerib glutamaadi patoloogiliselt kõrgeks tõusnud toonilise taseme toimed, mis võivad põhjustada neuronaalseid talitlushäireid.

Kliinilised uuringud

Mõõduka kuni raske Alzheimer'i tõvega (MMSE (*mini mental state examination*) algskoor 3-14) patsientide grupi olulise tähtsusega monoterapia uuringus osales kokku 252 ambulatoorset patsienti. Uuringus ilmnesisid memantiini eelised võrreldes platseeboga 6 kuu jooksul (jälgitud parameetrid:

tajutav muutus arsti intervjuu põhjal (CIBIC-Plus): $p = 0,025$; Alzheimer'i tõve ühisuuring - igapäevategevused (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; raske häire kogum (SIB): $p = 0,002$.

Kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõve (MMSE algskooridega 10 – 22 punkti) memantiini olulise tähtsusega monoterapia uuring hõlmas 403 patsienti. Esmased uuringu tulemused 24. nädalal pärast viimast tehtud hindamist memantiiniga ravitud patsientidel on näidanud statistiliselt oluliselt paremat toimet, kui platseebot saanud patsientidel järgmiste testide osas – Alzheimer'i tõve hindamise skaala (ADAS-cog) ($p = 0,003$) ja CIBIC-plus ($p = 0,004$).

Teises kerge kuni mõõduka raskusega Alzheimer'i tõve monoterapia randomiseeritud uuringus oli 470 patsienti (MMSE algskooridega 11-23). Prospektiivses esmases analüüsis ei täheldatud 24. nädalal esmase efektiivsuse lõpptulemuse statistiliselt olulist erinevust.

Kuue III-faasi, platseebo-kontrollitud, 6-kuulistes kliinilistes uuringutes (kaasa arvatud monoterapia ja atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite püsiva annusega uuringud) osalenud mõõduka kuni raske Alzheimeri'i tõvega (st MMSE algskoor alla 20) patsientide metaanalüüs näitas memantiinravi statistiliselt olulist eelist kognitiivsete, üldiste ja funktsionaalsete parameetrite osas. Kui patsiendid identifitseeriti kõigi kolme eelpoolnimetatud parameetri halvenemise järgi, siis tulemused näitasid memantiini statistiliselt olulist halvenemist vältivat toimet, samal ajal kui platseebogrupi 7-l patsiendil halvenesid kõik kolm parameetrit poole rohkem kui memantiini grupi patsientidel (21% vs 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Memantiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. t_{max} on 3...8 tundi. Toit ei mõjuta memantiini imendumist.

Jaotumine

Ööpäevase annuse 20 mg kasutamisel on memantiini püsikontsentratsioon plasmas 70...150 ng/ml (0,5...1 μ mol), mis on indiviiditi väga erinev. Ööpäevase annuse 5...30 mg kasutamisel oli keskmine ravimi sisalduse suhe tserebrospinaalvedelikus/seerumis 0,52. Jaotusruumala on ligikaudu 10 l/kg. Memantiini seonduvus plasmavalkudega on umbes 45%.

Metabolism

Inimesel esineb umbes 80% tsirkuleerivast memantiinist muutumatul kujul. Põhimetaboliidid on N-3,5-dimetüülgludantaan, 4- ja 6-hüdroksümetantiini isomeerne segu, ning 1-nitroso-3,5-dimetüüladamantaan. Ühelgi neist metaboliitidest ei ole NMDA-antagonisti aktiivsust. *In vitro* ei ole täheldatud tsütokroom P450 poolt katalüüsitud metabolismi.

14 C-memantiini suukaudse manustamise uuringus leiti keskmiselt 84% annusest 20 päeva jooksul, üle 99% eritus neerude kaudu.

Eritumine

Memantiini eliminatsioon on ühefaasiline terminaalne poolväärtusajaga 60...100 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikel on kogukliirens 170 ml/min/1,73 m² ja osa renaalsest kogukliirensist saavutatakse tubulaarsekretsiooni teel.

Renaalne eliminatsioon hõlmab ka tagasiimendumist neerutorukestest, mida arvatavasti vahendavad katioontransportvalgud. Memantiini neerude kaudu eritumise kiirus võib aluselise uriini puhul väheneda 7...9 korda (vt lõik 4.4). Uriin võib muutuda aluseliseks drastiliste muutuste tagajärjel dieedis (nt üleminekul taimetoidule) või maosisu leelistavate puhvrite rohkel tarbimisel.

Lineaarsus

Vabatahtlikega läbiviidud uuringutest on ilmnunud lineaarne farmakokineetika annusevahemikus 10...40 mg.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Memantiini 20 mg päevaannuse puhul on ravimi sisaldus tserebrospinaalvedelikus võrdne memantiini K_i -väärtusega (K_i = inhibitsioonikonstant), mis inimese frontaalkorteksis on 0,5 μ mol.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel teostatud lühiajalistes uuringutes on memantiin (nagu ka teised NMDA-antagonistid) neuronaalse vakuolisatsiooni ja nekroosi (Olney kolded) esile kutsunud vaid annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatavad maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis on väga kõrged. Vakuolisatsiooni ja nekroosi tekkele on eelnenud ataksia ja muud prekliinilised nähud. Kuna neid toimeid ei ole täheldatud pikaajalistes uuringutes närilistel ega mittenärilistel, on nende leidude kliiniline tähtsus teadmata.

Muutusi silmades on leitud korduva annuse toksilisuse uuringutes närilistel ja koertel, kuid mitte ahvidel. Memantiini kliiniliste uuringute raames teostatud spetsiifilistes silmauuringutes ei leitud muutusi silmades.

Närilistel täheldati fosfolipidoosi kopsu makrofaagides memantiini kogunemise tõttu lüsoosoomides. See toime on teada teiste katioonamfiifilsete omadustega toimeainete puhul. Esineb võimalik seos memantiini kogunemise ja kopsudes täheldatud vakuolisatsiooni vahel. See on ilmnunud vaid suurte annuste kasutamisel närilistel. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Standardtestides ei ole memantiini genotoksilist toimet täheldatud. Hiirte ja rottide eluaegsetes uuringutes ei ilmnunud ravimi kartsinogeenset toimet. Memantiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel, isegi emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, samuti ei leitud memantiini ebasoodsat toimet fertiilsusele. Rottidel täheldati loote kasvupeetust kontsentratsioonide puhul, mis on samad või veidi kõrgemad inimesel saavutatavatest kontsentratsioonidest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos,
koloidne ränidioksiid, veevaba,
krospovidoon,
magneesiumstearaat.

Tableti kate

hüpromelloos,
polüsorbaat 80
makrogool 400
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC-alumiinium blister.

Pakendi suurused: 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 või 112 tabletti pakendis.

Memantine Accord 10 mg tabletid on saadaval ka ühekordse annusega perforatsiooniga kalenderblisterpakendis suurusega 14x1, 28x1, 56x1 või 98x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamine: 04-12-2013

Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 3. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 295,18 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kahvatupunased või hallikas-punased, piklikud, murdejoonega kattega tabletid, mille ühel küljel on murdejoon ja pressitud tähis „MT“ ning teisel küljel murdejoon ja tähis „20“. Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi peab alustama ja juhendama Alzheimeri dementsuse diagnoosimisele ja ravile spetsialiseerunud arst. Ravi tohib alustada vaid juhul, kui patsiendil on olemas hooldaja, kes kontrollib regulaarselt ravimi võtmist. Diagnoos tuleb panna vastavalt kehtivatele juhiste. Memantiini taluvust ja annustamist tuleb regulaarselt uuesti hinnata, soovitatavalt kolme kuu jooksul pärast ravi algust. Seejärel tuleb memantiini kliinilist kasu ja patsiendi taluvust ravile uuesti hinnata regulaarselt vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Säilitusravi võib jätkata seni, kuni ravist saadav kasu on soodne ja patsient talub ravi memantiiniga. Memantiinravi katkestamist tuleks kaaluda siis, kui terapeutilist efekti enam ei esine või kui patsient ei talu ravi.

Täiskasvanud

Doosi tiitrimine

Maksimaalne ööpäevane annus on 20 mg. Et vähendada kõrvaltoimete riski, tuleb säilitusannuse saavutamiseks annust järk-järgult suurendada 5 mg kaupa nädalas esimese 3 nädala jooksul järgmiselt.

1. nädal (1....7. päev):

Patsient peab võtma pool 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (5 mg) ööpäevas 7 päeva.

2. nädal (8....14. päev):

Patsient peab võtma ühe 10 mg õhukese polümeerikattega tableti (10 mg) ööpäevas 7 päeva.

3. nädal (15....21. päev):

Patsient peab võtma poolteist 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (15 mg) ööpäevas 7 päeva.

Alates 4. nädalast:

Patsient peab võtma kaks 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (20 mg) ööpäevas.

Säilitusannus

Soovitav säilitusannus on 20 mg ööpäevas.

Eakad

Kliiniliste uuringute põhjal on soovitatav annus üle 65-aastastele patsientidele 20 mg päevas (üks tablett üks kord ööpäevas) nagu eespool kirjeldatud.

Neerukahjustus

Kergelt häirunud neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) tuleb ööpäevast annust vähendada 10 mg-ni. Kui talutavus on hea pärast vähemalt 7-päevast ravi, siis võib annust suurendada kuni 20 mg/päevas vastavalt standardsele tiitrimisskeemile. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 5...29 ml/min) peab päevane annus olema 10 mg päevas.

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh A ja Child-Pugh B) pole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel pole memantiini kasutamise kohta andmeid. Memantine Accord'i ei ole soovitatav manustada raske maksakahjustusega patsientidele.

Lapsed ja noorukid

Memantine Accord'i ei soovitata kasutada alla 18 aastastel lastel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Memantine Accord'i manustatakse üks kord ööpäevas ja ravimi peab iga päev sisse võtma samal ajal. Õhukese polümeerikattega tabletid võib võtta koos söögiga või ilma söögita.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine (loetletud lõigus 6.1) suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusega peab ravima patsiente, kellel esineb epilepsia, kellel on varem esinenud krampe või kellel esinevad epilepsia teket soodustavad faktorid.

Vältida tuleb N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) antagonistide (amantadiin, ketamiin või deksstrometorfaan) samaaegset kasutamist. Need ravimid toimivad samadele retseptoritele nagu memantiin, mistõttu kõrvaltoimeid (peamiselt kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud) võib esineda sagedamini või enam väljendunult (vt ka lõik 4.5).

Mõnede tegurite tõttu, mis võivad tõsta uriini pH taset (vt lõik 5.2 „*Eritumine*“), võib vajalik olla patsiendi hoolikas jälgimine. Nendeks teguriteks on drastilised muutused dieedis, nt üleminek taimetoidule, või maosisu leelistavate puhvrite rohke manustamine. Uriini pH tõusu võivad põhjustada ka renaalne tubulaaratsidoos või raskekujulised *Proteus*- rühm bakterite poolt põhjustatud kuseteede infektsioonid.

Enamikes kliinilistes uuringutes ei osalenud hiljuti põetud müokardiinfarkti, südame paispuudulikkuse (NYHA III-IV) või ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid. Seetõttu on vastavad andmed vähesed ning nende haigustega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Abiained:

Memantine Accord sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi- galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Memantiini farmakoloogiliste toimete ja toimemehhanismi tõttu võivad ilmned järgmised koostoimed:

- Toimemehhanism lubab arvata, et NMDA-antagonistide (sh memantiini) samaaegne manustamine võib tugevdada L-dopa, dopamiinergiliste agonistide ja antikoliinergiliste ravimite toimet. Väheneda võib barbituraatide ja neuroleptikumide toime. Memantiini manustamine koos spasmolüütikumide, dantroleeni või baklofeeniga võib muuta nende toimet ning vajalikuks võib osutuda annuse korrigeerimine.
- Memantiini ja amantadiini koosmanustamist tuleb vältida, kuna on oht farmakotoksilise psühhoosi tekkeks. Mõlemad ravimid on keemiliselt sarnased NMDA-antagonistid. Sama võib kehtida ketamiini ja dekstrometorfaani kohta (vt ka lõik 4.4). Avaldatud on üks juhtum memantiini ja fenütoiini kombinatsiooni võimaliku ohtlikkuse kohta.
- Memantiiniga võivad koostoimeid anda ka teised amantadiiniga sama renaalset kationitransportsüsteemi kasutavad toimeained nagu tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin ja nikotiin, mille tagajärjel võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni.
- Memantiini manustamisel koos hüdroklorotiasiidi või mõne hüdroklorotiasiidi sisaldava kombineeritud preparaadiga võib väheneda hüdroklorotiasiidi sisaldus seerumis.
- Samaaegselt varfariiniga ravitud patsientidel teatati turuletulekujärgselt kogemuste põhjal üksikjuhtudel esinenud rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR, *international normalized ratio*) väärtuse suurenemisest. Kuigi põhjuslikku seost ei ole välja selgitatud, on samaaegselt suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel soovitatav jälgida protrombiini aega või INR väärtust.

Ühekordse annuse manustamisel farmakokineetika uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud olulisi toimeainetevahelisi koostoimeid memantiini ja gliburiidi/metformiini või donepesiili vahel.

Kliinilistes uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud memantiini mõju galantamiini farmakokineetikale.

Memantiin ei inhibeeri CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flaviini sisaldavat monooksügenaasi, epoksiidhüdrolaasi või sulfiteerumist *in vitro*.

4.6 Viljakus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed memantiini kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed näitavad võimalikku intrauteriinset kasvu vähendavat toimet kontsentratsioonide puhul, mis on samad või veidi suuremad inimesel saavutatavast kontsentratsioonist (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimestele ei ole teada. Memantiini ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul kui see on kindlalt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas memantiin eritub inimese rinnapiima, kuid võttes arvesse ravimi lipofiilsust, on see tõenäoline. Memantiini kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Viljakus

Fertiilsuse mittekliinilistes isas- ja emasloomade uuringutes memantiini kõrvaltoimeid ei täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõõdukas kuni raske Alzheimeri tõbi kahjustab tavaliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Peale selle on memantiinil vähene kuni keskmine mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, mistõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad oleksid eriti ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kerge kuni raske dementsuse kliinilistes uuringutes 1,784 ja 1,595 patsiendiga, kes said vastavalt memantiini või platseebot, ei olnud memantiiniga tekkinud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus platseebo omast erinev, kõrvaltoimed olid oma raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimetest olid memantiinirühmas kõrgema esinemissagedusega kui platseeborühmas pearinglus (vastavalt 6,3% vs 5,6%), peavalu (5,2% vs 3,9%), kõhukinnisus (4,6% vs 2,6%), unisus (3,4% vs 2,2%) ja hüpertensioon (4,1% vs 2,8%).

Alljärgnevas tabelis on esitatud memantiini kliinilistes uuringutes ja turule tuleku järgselt kogunenud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on jaotatud organsüsteemi klasside kaupa, kasutades esinemissageduse tähistamiseks järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), ei ole teada (olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik hinnata).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Seeninfektsioonid
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Psühhiaatrilised häired	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Teadmata	Unisus Segasus Hallutsinatsioonid ¹ Psühhootilised reaktsioonid ²
Närvisüsteemi häired	Sage Sage Aeg-ajalt Väga harva	Pearinglus Tasakaaluhäired Ebanormaalne kõnnak Krambid
Südamehäired	Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon Venoosne tromboos/trombembolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	düspnoe
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Kõhukinnisus Oksendamine Pankreatiit ²
Maksa ja sapiteede häired	Sage Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus Hepatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	Peavalu Väsimus

¹ Hallutsinatsioone on peamiselt täheldatud raske Alzheimer'i tõvega patsientidel.

² Turule tuleku järgsetele kogemustele tuginevad üksikjuhud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turuletulekujärgsest kogemusest on selliseid juhtumeid memantiiniga ravitud patsientidel ka teatatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet.. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete andmete põhjal on kogemused üleannustamisega piiratud.

Sümptomid

Suhteliselt suurte üleannustega (vastavalt 200 mg ja 105 mg/päevas 3 päeva jooksul) seostatud sümptomid on olnud kas ainult väsimus, nõrkus ja/või kõhulahtisus või ei olnud üldse ühtegi sümptomit. Juhul kui üleannuse suurus polnud teada või oli alla 140 mg, ilmnesisid patsientidel kesknärvisüsteemi (segasus, uimasus, unisus, vertigo, ärrituvus, agressiivsus, hallutsinatsioonid ja kõnnaku häired) ja/või gastrointestinaaltraktiga (oksendamine ja kõhulahtisus) seotud sümptomid.

Kõige ekstreemsema üleannustamise juhtumi puhul jäi patsient kesknärvisüsteemi nähtudega (kooma 10 päeva, hiljem diploopia ja agitatsioon) elama 2000 mg memantiini suukaudsel manustamisel. Patsient sai sümptomaatilist ravi ja plasmafereesi. Patsient paranes ilma jäädava tagajärjeta.

Teise suure üleannustamise juhtumi puhul jäi samuti patsient elama ning paranes. Patsient oli saanud suukaudu 400 mg memantiini. Patsiendil tekkisid kesknärvisüsteemi nähud nagu rahutus, psühhoos, nägemishallutsinatsioonid, krambivalmidus, unisus, stuupor ja teadvusetus.

Ravi

Üleannustamise puhul peab ravi olema sümptomaatiline. Intoksikatsiooni või üleannustamise puhul pole olemas spetsiifilist antidooti. Vajadusel tuleks rakendada toimeaine eemaldamiseks standardseid kliinilisi protseduure, st maoloputust, aktiivsütt (potentsiaalse entero-hepaatilise ringe takistamine), uriini happeliseks muutmist, forsseeritud diureesi.

Kesknärvisüsteemi (KNSi) üldise ülestimulatsiooni tunnuste ja sümptomite puhul tuleks kaaluda hoolikat kliinilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dementsusevastased ravimid, ATC-kood: N06DX01.

Üha rohkem on andmeid selle kohta, et glutamaatergilise neurotransmissiooni häired (eriti NMDA-retseptorite tasemel) soodustavad nii haigusnähtude avaldumist kui haiguse progresseerumist neurodegeneratiivse dementsuse korral.

Memantiin on pingesõltuv, mõõduka afiinsusega mittekonkureeriv NMDA-retseptorite antagonist. Ta moduleerib glutamaadi patoloogiliselt kõrgeenenud toonilise taseme toimed, mis võivad põhjustada neuronaalseid talitlushäireid.

Kliinilised uuringud

Mõõduka kuni raske Alzheimer'i tõvega (MMSE (*mini mental state examination*) algskoor 3-14) patsientide grupi olulise tähtsusega monoterapia uuringus osales kokku 252 ambulatoorset patsienti.

Uuringus ilmnud memantiini eelised võrreldes platseeboga 6 kuu jooksul (jälgitud parameetrid: tajutav muutus arsti intervjuu põhjal (CIBIC-Plus): $p = 0,025$; Alzheimer'i tõve ühisuuring - igapäevategevused (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; raske häire kogum (SIB): $p = 0,002$).

Kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõve (MMSE algskooridega 10 – 22 punkti) memantiini olulise tähtsusega monoterapia uuring hõlmas 403 patsienti. Esmased uuringu tulemused 24. nädalal pärast viimast tehtud hindamist memantiiniga ravitud patsientidel on näidanud statistiliselt oluliselt paremat toimet, kui platseebot saanud patsientidel järgmiste testide osas – Alzheimer'i tõve hindamise skaala (ADAS-cog) ($p = 0,003$) ja CIBIC-plus ($p = 0,004$).

Teises kerge kuni mõõduka raskusega Alzheimer'i tõve monoterapia randomiseeritud uuringus oli 470 patsienti (MMSE algskooridega 11-23). Prospektiivses esmases analüüsis ei täheldatud 24. nädalal esmase efektiivsuse lõpptulemuse statistiliselt olulist erinevust.

Kuue III-faasi, platsebo-kontrollitud, 6-kuulistes kliinilistes uuringutes (kaasa arvatud monoterapia ja atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite püsiva annusega uuringud) osalenud mõõduka kuni raske Alzheimer'i tõvega (st MMSE algskoor alla 20) patsientide metaanalüüs näitas memantiinravi statistiliselt olulist eelist kognitiivsete, üldiste ja funktsionaalsete parameetrite osas.

Kui patsiendid identifitseeriti kõigi kolme eelpoolnimetatud parameetri halvenemise järgi, siis tulemused näitasid memantiini statistiliselt olulist halvenemist vältivat toimet, samal ajal kui platseebogrupi 7-l patsiendil halvenesid kõik kolm parameetrit poole rohkem kui memantiini grupi patsientidel (21% vs 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Memantiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. t_{max} on 3...8 tundi. Toit ei mõjuta memantiini imendumist.

Jaotumine

Ööpäevase annuse 20 mg kasutamisel on memantiini püsikontsentratsioon plasmas 70...150 ng/ml (0,5...1 μ mol), mis on indiviiditi väga erinev. Ööpäevase annuse 5...30 mg kasutamisel oli keskmine ravimi sisalduse suhe tserebrospinaalvedelikus/seerumis 0,52. Jaotusruumala on ligikaudu 10 l/kg. Memantiini seonduvus plasmavalkudega on umbes 45%.

Metabolism

Inimesel esineb umbes 80% tsirkuleerivast memantiinist muutumatu kujul. Põhimetaboliidid on N-3,5-dimetüülgludantaan, 4- ja 6-hüdroksümetantiini isomeerne segu, ning 1-nitroso-3,5-dimetüülgludantaan. Ühelgi neist metaboliitidest ei ole NMDA-antagonisti aktiivsust. *In vitro* ei ole täheldatud tsütokroom P450 poolt katalüüsitud metabolismi.

14 C-memantiini suukaudse manustamise uuringus leiti keskmiselt 84% annusest 20 päeva jooksul, üle 99% eritus neerude kaudu.

Eritumine

Memantiini eliminatsioon on ühefaasiline terminaalne poolväärtusajaga 60...100 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikel on kogukliirens 170 ml/min/1,73 m² ja osa renaalsest kogukliirensist saavutatakse tubulaarsekretsiooni teel.

Renaalne eliminatsioon hõlmab ka tagasiimendumist neerutorukestest, mida arvatavasti vahendavad katioontransportvalgud. Memantiini neerude kaudu eritumise kiirus võib aluselise uriini puhul väheneda 7...9 korda (vt lõik 4.4). Uriin võib muutuda aluseliseks drastiliste muutuste tagajärjel dieedis (nt üleminekul taimetoidule) või maosisu leelistavate puhvrite rohkel tarbimisel.

Lineaarsus

Vabatahtlikega läbiviidud uuringutest on ilmnunud lineaarne farmakokineetika annusevahemikus 10...40 mg.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Memantiini 20 mg päevaannuse puhul on ravimi sisaldus tserebrospinaalvedelikus võrdne memantiini k_i -väärtusega (k_i = inhibitsioonikonstant), mis inimese frontaalkorteksis on 0,5 μmol .

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel teostatud lühiajalistes uuringutes on memantiin (nagu ka teised NMDA-antagonistid) neuronaalse vakuolisatsiooni ja nekroosi (Olney kolded) esile kutsunud vaid annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatavad maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis on väga kõrged. Vakuolisatsiooni ja nekroosi tekkele on eelnenud ataksia ja muud prekliinilised nähud. Kuna neid toimeid ei ole täheldatud pikaajalistes uuringutes närilistel ega mittenärilistel, on nende leidude kliiniline tähtsus teadmata.

Muutusi silmades on leitud korduva annuse toksilisuse uuringutes närilistel ja koertel, kuid mitte ahvidel. Memantiini kliiniliste uuringute raames teostatud spetsiifilistes silmauuringutes ei leitud muutusi silmades.

Närilistel täheldati fosfolipidoosi kopsuakrofaagides memantiini kogunemise tõttu lüsoosoomides. See toime on teada teiste katioonamfiifilsete omadustega toimeainete puhul. Esineb võimalik seos memantiini kogunemise ja kopsudes täheldatud vakuolisatsiooni vahel. See on ilmnunud vaid suurte annuste kasutamisel närilistel. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Standardtestides ei ole memantiini genotoksilist toimet täheldatud. Hiirte ja rottide eluaegsetes uuringutes ei ilmnunud ravimi kartsinogeenset toimet. Memantiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel, isegi emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, samuti ei leitud memantiini ebasoodsat toimet fertiilsusele. Rottidel täheldati loote kasvupeetust kontsentratsioonide puhul, mis on samad või veidi kõrgemad inimesel saavutatavatest kontsentratsioonidest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos,
kolloidne ränidioksiid, veevaba,
krospovidoon,
magneesiumstearaat.

Tableti kate

hüpromelloos,
polüsorbaat 80,
makrogool 400,
titaandioksiid (E 171),
kollane ja punane raudoksiid (E 172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC alumiiniumblister.

Pakendi suurused: 14, 28, 42, 56 või 98 tabletti pakendis.

Memantine Accord 20 mg tabletid on saadaval ka ühekordse annusega perforatsiooniga kalenderblisterpakendis suurusega 14x1, 28x1, 56x1 või 98x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamine: 04-12-2013

Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 3. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 4,15 mg memantiinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 73,80 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 183,13 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 12,46 mg memantiinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 221,39 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 295,18 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, piklikud, kattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „MT“ ja teisele küljele „5“.

10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, piklikud, kattega ja murdejoonega tabletid, mille ühel küljel on murdejoon ja pressitud tähis „MT“ ning teisel küljel murdejoon ja tähis „10“. Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid või hallikas-oranžid piklikud kattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „MT“ ja teisele küljele „15“.

20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatupunased või hallikas-punased piklikud murdejoonega, kattega tabletid, mille ühel küljel on murdejoon ja pressitud tähis „MT“ ning teisel küljel murdejoon ja tähis „20“. Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi peab alustama ja juhendama Alzheimeri dementsuse diagnoosimisele ja ravile spetsialiseerunud arst. Ravi tohib alustada vaid juhul, kui patsiendil on olemas hooldaja, kes kontrollib regulaarselt ravimi võtmist. Diagnoos tuleb panna vastavalt kehtivatele juhiste. Memantiini taluvust ja annustamist tuleb regulaarselt uuesti hinnata, soovitatavalt kolme kuu jooksul pärast ravi algust. Seejärel tuleb memantiini kliinilist kasu ja patsiendi taluvust ravile uuesti hinnata regulaarselt vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Säilitusravi võib jätkata seni, kuni ravist saadav kasu on soodne ja patsient talub ravi memantiiniga. Memantiinravi katkestamist tuleks kaaluda siis, kui terapeutilist efekti enam ei esine või kui patsient ei talu ravi.

Täiskasvanud

Annuse tiitrimine

Soovitav algannus on 5 mg ööpäevas, mida ravi esimese 4 nädala jooksul suurendatakse järkjärgult soovitava säilitusannuseni järgmise skeemi järgi.

1. nädal (1....7. päev):

Patsient peab võtma ühe 5 mg õhukese polümeerikattega tableti ööpäevas (valged) 7 päeva jooksul.

2. nädal (8....14. päev):

Patsient peab võtma ühe 10 mg õhukese polümeerikattega tableti ööpäevas (valged, murdejoonega) 7 päeva jooksul.

3. nädal (15....21. päev):

Patsient peab võtma ühe 15 mg õhukese polümeerikattega tableti ööpäevas (hallikas-oranžid) 7 päeva jooksul.

4. nädal (22....28. päev):

Patsient peab võtma ühe 20 mg õhukese polümeerikattega tableti ööpäevas (kahvatupunased või hallikas-punased, murdejoonega).

Säilitusannus

Soovitav säilitusannus on 20 mg ööpäevas

Eakad

Kliiniliste uuringute põhjal on soovitatav annus üle 65-aastastele patsientidele 20 mg päevas (20 mg tabletid üks kord ööpäevas) nagu eespool kirjeldatud.

Neerukahjustus

Kergelt häirunud neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) tuleb ööpäevast annust vähendada 10 mg-ni. Kui talutavus on hea pärast vähemalt 7 - päevast ravi, siis võib annust suurendada kuni 20 mg/päevas vastavalt standardsele tiitrimisskeemile. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 5...29 ml/min) peab päevane annus olema 10 mg päevas.

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh A ja Child-Pugh B) pole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel pole memantiini kasutamise kohta andmeid. Memantine Accord'i ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed ja noorukid

Memantine Accord'i ei soovitata kasutada alla 18 aastastel lastel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Memantine Accord'i manustatakse üks kord ööpäevas ja ravimi peab iga päev sisse võtma samal ajal. Õhukese polümeerkattega tablette võib võtta koos söögiga või ilma söögita.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine (loetletud lõigus 6.1) suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusega peab ravima patsiente, kellel esineb epilepsia, kellel on varem esinenud krampe või kellel esinevad epilepsia teket soodustavad faktorid.

Vältida tuleb N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) antagonistide (amantadiin, ketamiin või deksametorfaan) samaaegset kasutamist. Need ravimid toimivad samadele retseptoritele nagu memantiin, mistõttu kõrvaltoimeid (peamiselt kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud) võib esineda sagedamini või enam väljendunult (vt ka lõik 4.5).

Mõnede tegurite tõttu, mis võivad tõsta uriini pH taset (vt lõik 5.2 „*Eritumine*“), võib vajalik olla patsiendi hoolikas jälgimine. Nendeks teguriteks on drastilised muutused dieedis, nt üleminek taimetoidule, või maosisu leelistavate puhvrite rohke manustamine. Uriini pH tõusu võivad põhjustada ka renaalne tubulaaratsidoos või raskekujulised *Proteus*- rühm bakterite poolt põhjustatud kuseteede infektsioonid.

Enamikes kliinilistes uuringutes ei osalenud hiljuti põetud müokardiinfarkti, südame paispuudulikkuse (NYHA III-IV) või ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid. Seetõttu on vastavad andmed vähesed ning nende haigustega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Abiained:

Memantine Accord sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi- galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Memantiini farmakoloogiliste toimete ja toimetemehhanismi tõttu võivad ilmned järgmised koostoimed:

- Toimetemehhanism lubab arvata, et NMDA-antagonistide (sh memantiini) samaaegne manustamine võib tugevdada L-dopa, dopamiinergiliste agonistide ja antikoliinergiliste ravimite toimet. Väheneda võib barbituraatide ja neuroleptikumide toime. Memantiini manustamine koos spasmolüütikumide, dantroleeni või baklofeeniga võib muuta nende toimet ning vajalikuks võib osutuda annuse korrigeerimine.
- Memantiini ja amantadiini koosmanustamist tuleb vältida, kuna on oht farmakotoksilise psühhoosi tekkeks. Mõlemad ravimid on keemiliselt sarnased NMDA-antagonistid. Sama võib kehtida ketamiini ja deksametorfaani kohta (vt ka lõik 4.4). Avaldatud on üks juhtum memantiini ja fenütoiini kombinatsiooni võimaliku ohtlikkuse kohta.
- Memantiiniga võivad koostoimeid anda ka teised amantadiiniga sama renaalset katioontransportsüsteemi kasutavad toimeained nagu tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin ja nikotiin, mille tagajärjel võib suurened nende ravimite plasmakontsentratsioon.
- Memantiini manustamisel koos hüdroklorotiasiidi või mõne hüdroklorotiasiidi sisaldava kombineeritud preparaadiga võib vähened hüdroklorotiasiidi sisaldus seerumis.

- Samaaegselt varfariiniga ravitud patsientidel teatati turuletulekujärgselt kogemuste põhjal üksikjuhtudel esinenud rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR, *international normalized ratio*) väärtuse suurenemisest. Kuigi põhjuslikku seost ei ole välja selgitatud, on samaaegselt suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel soovitatav jälgida protrombiini aega või INR väärtust.

Ühekordse annuse manustamisel farmakokineetika uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud olulisi toimeainetevahelisi koostoimeid memantiini ja gliburiidi/metformiini või donepesiili vahel.

Kliinilistes uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud memantiini mõju galantamiini farmakokineetikale.

Memantiin ei inhibeeri CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flaviini sisaldavat monooksügenaasi, epoksiidhüdrolaasi või sulfiteerumist *in vitro*.

4.6 Viljakus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed memantiini kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed näitavad võimalikku intrauteriinset kasvu vähendavat toimet kontsentratsioonide puhul, mis on samad või veidi suuremad inimesel saavutatavast kontsentratsioonist (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimestele ei ole teada. Memantiini ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul kui see on kindlalt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas memantiin eritub inimese rinnapiima, kuid võttes arvesse ravimi lipofiilsust, on see tõenäoline. Memantiini kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Viljakus

Fertiilsuse mittekliinilistes isas- ja emasloomade uuringutes memantiini kõrvaltoimeid ei täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõõdukas kuni raske Alzheimeri tõbi kahjustab tavaliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Peale selle on memantiinil vähene kuni keskmine mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, mistõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad oleksid eriti ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kerge kuni raske dementsuse kliinilistes uuringutes 1,784 ja 1,595 patsiendiga, kes said vastavalt memantiini või platseebot, ei olnud memantiiniga tekkinud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus platseebo omast erinev, kõrvaltoimed olid oma raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimetest olid memantiinirühmas kõrgema esinemissagedusega kui platseeborühmas pearinglus (vastavalt 6,3% vs 5,6%), peavalu (5,2% vs 3,9%), kõhukinnisus (4,6% vs 2,6%), unisus (3,4% vs 2,2%) ja hüpertensioon (4,1% vs 2,8%).

Alljärgnevas tabelis on esitatud memantiini kliinilistes uuringutes ja turule tuleku järgselt kogunenud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on jaotatud organsüsteemi klasside kaupa, kasutades esinemissageduse tähistamiseks järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), ei ole teada (olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik hinnata).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Seeninfektsioonid
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Psühhiaatrilised häired	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Teadmata	Unisus Segasus Hallutsinatsioonid ¹ Psühhootilised reaktsioonid ²
Närvisüsteemi häired	Sage Sage Aeg-ajalt Väga harva	Pearinglus Tasakaaluhäired Ebanormaalne kõnnak Krambid
Südamehäired	Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon Venoosne tromboos/trombembolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	düspnoe
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Kõhukinnisus Oksendamine Pankreatiit ²
Maksa ja sapiteede häired	Sage Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus Hepatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	Peavalu Väsimus

¹ Hallutsinatsioone on peamiselt täheldatud raske Alzheimer'i tõvega patsientidel.

² Turule tuleku järgsetele kogemustele tuginevad üksikjuhud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turuletulekujärgsest kogemusest on selliseid juhtumeid memantiiniga ravitud patsientidel ka teatatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete andmete põhjal on kogemused üleannustamisega piiratud.

Sümptomid

Suhteliselt suurte üleannustega (vastavalt 200 mg ja 105 mg/päevas 3 päeva jooksul) seostatud sümptomid on olnud kas ainult väsimus, nõrkus ja/või kõhulahtisus või ei olnud üldse ühtegi sümptomit. Juhul kui üleannuse suurus polnud teada või oli alla 140 mg, ilmnesid patsientidel kesknärvisüsteemi (segasus, uimasus, unisus, vertigo, ärrituvus, agressiivsus, hallutsinatsioonid ja kõnnaku häired) ja/või gastrointestinaaltraktiga (oksendamine ja kõhulahtisus) seotud sümptomid.

Kõige ekstreemsema üleannustamise juhtumi puhul jäi patsient kesknärvisüsteemi nähtudega (kooma 10 päeva, hiljem diploopia ja agitatsioon) elama 2000 mg memantiini suukaudsel manustamisel. Patsient sai sümptomaatilist ravi ja plasmafereesi. Patsient paranes ilma jäädava tagajärjeta.

Teise suure üleannustamise juhtumi puhul jäi samuti patsient elama ning paranes. Patsient oli saanud suukaudu 400 mg memantiini. Patsiendil tekkisid kesknärvisüsteemi nähud nagu rahutus, psühhoos, nägemishallutsinatsioonid, krambivalmidus, unisus, stuupor ja teadvusetus.

Ravi

Üleannustamise puhul peab ravi olema sümptomaatiline. Intoksikatsiooni või üleannustamise puhul pole olemas spetsiifilist antidooti. Vajadusel tuleks rakendada toimeaine eemaldamiseks standardseid kliinilisi protseduure, st maoloputust, aktiivsütt (potentsiaalse entero-hepaatilise ringe takistamine), uriini happeliseks muutmist, forsseeritud diureesi.

Kesknärvisüsteemi (KNSi) üldise ülestimulatsiooni tunnuste ja sümptomite puhul tuleks kaaluda hoolikat kliinilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dementsusevastased ravimid, ATC-kood: N06DX01.

Üha rohkem on andmeid selle kohta, et glutamaatergilise neurotransmissiooni häired (eriti NMDA-retseptorite tasemel) soodustavad nii haigusnähtude avaldumist kui haiguse progresseerumist neurodegeneratiivse dementsuse korral.

Memantiin on pingesõltuv, mõõduka afiinsusega mittekonkureeriv NMDA-retseptorite antagonist. Ta moduleerib glutamaadi patoloogiliselt kõrgeks tõusnud toonilise taseme toimed, mis võivad põhjustada neuronaalseid talitlushäireid.

Kliinilised uuringud

Mõõduka kuni raske Alzheimer'i tõvega (MMSE (*mini mental state examination*) algskoor 3-14) patsientide grupi olulise tähtsusega monoterapia uuringus osales kokku 252 ambulatoorset patsienti. Uuringus ilmnisid memantiini eelised võrreldes platseeboga 6 kuu jooksul (jälgitud parameetrid: tajutav muutus arsti intervjuu põhjal (CIBIC-Plus): $p = 0,025$; Alzheimer'i tõve ühisuuring - igapäevategevused (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; raske häire kogum (SIB): $p = 0,002$).

Kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõve (MMSE algskooridega 10 – 22 punkti) memantiini olulise tähtsusega monoterapia uuring hõlmas 403 patsienti. Esmased uuringu tulemused 24. nädalal pärast viimast tehtud hindamist memantiiniga ravitud patsientidel on näidanud statistiliselt oluliselt paremat toimet, kui platseebot saanud patsientidel järgmiste testide osas – Alzheimer'i tõve hindamise skaala (ADAS-cog) ($p = 0,003$) ja CIBIC-plus ($p = 0,004$).

Teises kerge kuni mõõduka raskusega Alzheimer'i tõve monoterapia randomiseeritud uuringus oli 470 patsienti (MMSE algskooridega 11-23). Prospektiivses esmases analüüsis ei täheldatud 24. nädalal esmase efektiivsuse lõpptulemuse statistiliselt olulist erinevust.

Kuue III-faasi, platsebo-kontrollitud, 6-kuulistes kliinilistes uuringutes (kaasa arvatud monoterapia ja atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite püsiva annusega uuringud) osalenud mõõduka kuni raske Alzheimer'i tõvega (st MMSE algskoor alla 20) patsientide metaanalüüs näitas memantiinravi statistiliselt olulist eelist kognitiivsete, üldiste ja funktsionaalsete parameetrite osas.

Kui patsiendid identifitseeriti kõigi kolme eelpoolnimetatud parameetri halvenemise järgi, siis tulemused näitasid memantiini statistiliselt olulist halvenemist vältivat toimet, samal ajal kui platseebogrupi 7-l patsiendil halvenesid kõik kolm parameetrit poole rohkem kui memantiini grupi patsientidel (21% vs 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Memantiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. $t_{\max}$ on 3...8 tundi. Toit ei mõjuta memantiini imendumist.

Jaotumine

Ööpäevase annuse 20 mg kasutamisel on memantiini püsikontsentratsioon plasmas 70...150 ng/ml (0,5...1 μ mol), mis on indiviiditi väga erinev. Ööpäevase annuse 5...30 mg kasutamisel oli keskmine ravimi sisalduse suhe tserebrospinaalvedelikus/seerumis 0,52. Jaotusruumala on ligikaudu 10 l/kg. Memantiini seonduvus plasmavalkudega on umbes 45%.

Metabolism

Inimesel esineb umbes 80% tsirkuleerivast memantiinist muutumatul kujul. Põhimetaboliidid on N-3,5-dimetüülgludantaan, 4- ja 6-hüdroksümementaniini isomeerne segu, ning 1-nitroso-3,5-dimetüüladamantaan. Ühelgi neist metaboliidist ei ole NMDA-antagonisti aktiivsust. *In vitro* ei ole täheldatud tsütokroom P450 poolt katalüüsitud metabolismi.

^{14}C -memantiini suukaudse manustamise uuringus leiti keskmiselt 84% annusest 20 päeva jooksul, üle 99% eritus neerude kaudu.

Eritumine

Memantiini eliminatsioon on ühefaasiline terminaalne poolväärtusajaga 60...100 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikel on kogukliirens 170 ml/min/1,73 m² ja osa renaalsest kogukliirensist saavutatakse tubulaarsekretsiooni teel.

Renaalne eliminatsioon hõlmab ka tagasiimendumist neerutorukestest, mida arvatavasti vahendavad katioontransportvalgud. Memantiini neerude kaudu eritumise kiirus võib aluselise uriini puhul väheneda 7...9 korda (vt lõik 4.4). Uriin võib muutuda aluseliseks drastiliste muutuste tagajärjel dieedis (nt üleminekul taimetoidule) või maosisu leelistavate puhvrite rohkel tarbimisel.

Lineaarsus

Vabatahtlikega läbiviidud uuringutest on ilmnunud lineaarne farmakokineetika annusevahemikus 10...40 mg.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Memantiini 20 mg päevaannuse puhul on ravimi sisaldus tserebrospinaalvedelikus võrdne memantiini k_i -väärtusega (k_i = inhibitsioonikonstant), mis inimese frontaalkorteksis on 0,5 μ mol.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel teostatud lühiajalistes uuringutes on memantiin (nagu ka teised NMDA-antagonistid) neuronaalse vakuolisatsiooni ja nekroosi (Olney kolded) esile kutsunud vaid annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatavad maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis on väga kõrged. Vakuolisatsiooni ja nekroosi tekkele on eelnenud ataksia ja muud prekliinilised nähud. Kuna neid toimeid ei ole täheldatud pikaajalistes uuringutes närilistel ega mittenärilistel, on nende leidude kliiniline tähtsus teadmata.

Muutusi silmades on leitud korduva annuse toksilisuse uuringutes närilistel ja koertel, kuid mitte ahvidel. Memantiini kliiniliste uuringute raames teostatud spetsiifilistes silmauuringutes ei leitud muutusi silmades.

Närilistel täheldati fosfolipidoosi kopsuakrofaagides memantiini kogunemise tõttu lüsoosoomides. See toime on teada teiste katioonamfiifilsete omadustega toimeainete puhul. Esineb võimalik seos memantiini kogunemise ja kopsudes täheldatud vakuolisatsioonide vahel. See on ilmnenud vaid suurte annuste kasutamisel närilistel. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Standardtestides ei ole memantiini genotoksilist toimet täheldatud. Hiirte ja rottide eluaegsetes uuringutes ei ilmnenud ravimi kartsinogeenset toimet. Memantiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel, isegi emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, samuti ei leitud memantiini ebasoodsat toimet fertiilsusele. Rottidel täheldati loote kasvupeetust kontsentratsioonide puhul, mis on samad või veidi kõrgemad inimesel saavutatavatest kontsentratsioonidest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum 5/10/15/20 mg õhukese polümeerikattega tablettides

Laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos,
kolloidne ränidioksiid, veevaba,
krospovidoon,
magneesiumstearaat.

Tableti kate 5/10/15/20 mg õhukese polümeerikattega tablettides

hüpromelloos,
polüsorbaat 80,
makrogool 400,
titaandioksiid (E 171).

Peale nende on 15 mg ja 20 mg õhukese polümeerikattega tablettides veel

kollane ja punane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVDC/PE/PVDC alumiinium blisterpakend

Blisterpakend sisaldab 28 tabletti, milles on 7 5 mg tabletti, 7 10 mg tabletti, 7 15 tabletti ja 7 20 mg tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/880/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamine 04-12-2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt Lisa I Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.
14 õhukese polümeerikattega tabletti.
28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.
42 õhukese polümeerikattega tabletti.
50 õhukese polümeerikattega tabletti.
56 õhukese polümeerikattega tabletti.
98 õhukese polümeerikattega tabletti.
100 õhukese polümeerikattega tabletti.
112 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Üks kord ööpäevas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Memantine Accord 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.
14x1 õhukese polümeerikattega tabletti.
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti.
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti.
98x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Üks kord ööpäevas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/880/016 14 x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/880/017 28 x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/880/018 56 x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/880/019 98 x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Memantine Accord 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.
14 õhukese polümeerikattega tabletti.
28 õhukese polümeerikattega tabletti.
42 õhukese polümeerikattega tabletti.
56 õhukese polümeerikattega tabletti.
98 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Üks kord ööpäevas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/880/009 28 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/13/880/010 42 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/13/880/011 56 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/13/880/012 98 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/13/880/015 14 õhukese polümeerikattega tabletid

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Memantine Accord 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.
14x1 õhukese polümeerikattega tabletti.
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti.
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti.
98x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Üks kord ööpäevas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/880/020 14 x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/880/021 28 x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/880/022 56 x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/880/023 98 x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Memantine Accord 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

28 TABLETIGA KARP – RAVI ALUSTAMISE KARP – 4-NÄDALANE RAVISKEEM

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
memantiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 4,15 mg memantiinile.
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 12,46 mg memantiinile.
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Ravi alustamise karp.
Üks karp 4-nädalaseks raviskeemiks ette nähtud 28 õhukese polümeerikattega tabletiga sisaldab:
7 x 5 mg Memantine Accord
7 x 10 mg Memantine Accord
7 x 15 mg Memantine Accord
7 x 20 mg Memantine Accord

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Üks kord ööpäevas
Ravi jätkamiseks pidage nõu oma arstiga.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/880/013 28 õhukese polümeerikattega tabletid

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMNE BLISTERPAKENDI KARP,****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Memantine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

memantiinvesinikkloriid

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti, Memantine Accord 5 mg
7 õhukese polümeerikattega tabletti, Memantine Accord 10 mg
7 õhukese polümeerikattega tabletti, Memantine Accord 15 mg
7 õhukese polümeerikattega tabletti, Memantine Accord 20 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Üks kord ööpäevas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

1. nädal

2. nädal

3. nädal

4. nädal

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
memantiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUBER

Lot:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Memantine Accord 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid memantiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab Teie jaoks vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile ja seda ei tohi anda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui Teil esineb ükskõik milline kõrvaltoimetest palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Kaasa arvatud ükskõik milline kõrvaltoime, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Mille kohta antakse ülevaade selles infolehes

1. Mis ravim on Memantine Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Memantine Accord'i kasutamist
3. Kuidas Memantine Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Memantine Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja lisainfo

1. Mis ravim on Memantine Accord ja milleks seda kasutatakse

Kuidas Memantine Accord toimib

Memantine Accord sisaldab toimeainena memantiinvesinikkloriidi.

Memantine Accord kuulub dementsusevastaste ravimite gruppi.

Alzheimeri tõve korral esinev mälukaotus on tingitud närviimpulsside häirunud ülekandest ajus. Ajus on niinimetatud N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorid, mis osalevad õppimise ja mälu seotud närviimpulsside ülekandes. Memantine Accord kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse NMDA-retseptorite antagonistideks. Memantine Accord toimib nendele NMDA-retseptoritele, parandades närviimpulsside ülekannet ja mälu.

Milleks Memantine Accord'i kasutatakse

Memantine Accord'i kasutatakse mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve raviks.

2. Mida on vaja teada enne Memantine Accord'i kasutamist

Ärge võtke Memantine Accord'i:

- kui te olete allergiline memantiinvesinikkloriidi või selle ravimi mõne eespool loetletud koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile või apteekrile enne Memantine Accord'i võtmist

- kui teil on kunagi esinenud epilepsiahoogusid;
- kui te olete hiljuti põdenud müokardiinfarkti (südamerabandust) või kui teil esineb südame paispuudulikkus või ravile allumatu hüpertensioon (kõrge vererõhk).

Neil juhtudel peab ravi toimuma hoolika järelevalve all ning arst hindab regulaarselt Memantine Accord -ravist saadavat kliinilist kasu.

Kui teil esineb neerukahjustus (neeruprobleemid), peab arst hoolikalt jälgima teie neerutalitlust ja vajadusel kohandama sellele vastavalt memantiini annust.

Samaaegset kasutamist tuleb vältida ravimitega, millede nimetused on amantadiin (Parkinsoni tõve

raviks), ketamiin (üldiselt anesteetikumina kasutatav ravim), dekstrometorfaan (üldiselt köha raviks kasutatav ravim) ja teised NMDA-antagonistid.

Lapsed ja noorukid

Memantine Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Memantine Accord'i võtmine koos teiste ravimitega

Informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või plaanite kasutada mingeid muid ravimeid.

Memantine Accord võib eriti muuta järgnevate ravimite toimeid ja nende ravimite annused võivad vajada täpsustamist teie arsti poolt:

amantadiin, ketamiin, dekstrometorfaan;
dantroleen, baklofeen;
tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin, nikotiin;
hüdroklorotiasiid (või seda sisaldavad kombineeritud preparaadid);
antikoliinergilised ravimid (mida üldjuhul kasutatakse mootorsete ehk liigutushäirete või soolespasmide raviks);
krambivastased ravimid (kasutatakse krambihoogude ennetamiseks ja raviks);
barbituraadid (kasutatakse unehäirete korral);
dopamiinergilised agonistid (näiteks L-dopa, bromokriptiin);
neuroleptikumid (kasutatakse psüühikahäirete raviks);
suukaudsed antikoagulandid.

Kui te lähete haiglaravile, informeerige arsti Memantine Accord-ravist.

Memantine Accord'i võtmine koos toidu ja joogiga

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete hiljuti teinud või kavatsete teha olulisi muutusi oma dieedis (näiteks tavaliselt toidult rangele taimetoidule ülemineku) või kui teil esineb renaalne tubulaaratsidoos (hapet moodustavate ainete liigne sisaldus veres neerutalitluse häire tõttu) või raskekujuline kuseteede (uriini juhtiv struktuur) infektsioon. Nimetatud juhtudel võib arst muuta ravimi annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Memantiini ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Memantine Accord'i kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil ohutult autot juhtida ja masinatega töötada. Samuti võib Memantine Accord mõjutada reaktsioonikiirust, muutes autojuhtimise ja masinatega töötamise sobimatuks.

Memantine Accord sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosi. Kui Teie arst on Teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Teie arst nõustab Teid.

3. Kuidas Memantine Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine

Memantine Accord'i soovitatav annus täiskasvanutele ja eakatele patsientidele on 20 mg üks kord ööpäevas. Kõrvaltoimete riski vähendamiseks suurendatakse annust ravi alguses järk-järgult vastavalt alljärgnevale skeemile:

1. nädal	pool 10 mg tabletti
2. nädal	üks 10 mg tablett
3. nädal	poolteist 10 mg tabletti
4. nädal ja edasi	kaks 10 mg tabletti

Tavaline algannus on pool tabletti üks kord ööpäevas (1 x 5 mg) esimesel nädalal. Teisel nädalal suurendatakse seda ühe tabletti üks kord ööpäevas (1 x 10 mg) ja kolmandal nädalal 1 ja poole tabletti üks kord ööpäevas. Alates neljandast nädalast on tavaline annus 2 tabletti üks kord ööpäevas (1 x 20 mg).

Annustamine neerutalitluse häirega patsientidel

Kui teil esineb neerutalitluse häire, määrab arst teile sobiva annus. Sellisel juhul peab arst regulaarselt jälgima teie neerutalitlust.

Manustamine

Memantine Accord'i võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas. Ravitoime saamiseks tuleb ravimit võtta regulaarselt iga päev samal kellaajal. Tabletid tuleb koos väheses veega alla neelata. Ravimit võib manustada koos söögiga või ilma.

Ravi kestus

Jätkake Memantine Accord'i võtmist senikaua, kui see teile kasulikult mõjub. Arst hindab ravi regulaarselt.

Kui te võtate Memantine Accord'i rohkem kui ette nähtud

- Memantine Accord'i üleannustamisel puudub üldjuhul kahjulik mõju. Teil võivad ilmnedä sümptomid, mida on kirjeldatud osas „Võimalikud kõrvaltoimed“.
- Suure üleannustamise korral kontakteeruge arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kuna te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Memantine Accord'i võtta

- Kui teile meenub, et olete unustanud Memantine Accord'i annuse manustamata, siis oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Üldiselt on täheldatud kõrvaltoimed olnud kerged kuni mõõdukad.

Sage (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st):

- Peavalu, unisus, kõhukinnisus, maksafunktsiooninäitajate tõus, pearinglus, tasakaaluhäired, pindmine hingamine, kõrge vererõhk ja ülitundlikkus ravimi suhtes.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st):

- Väsimus, seeninfektsioonid, segasus, hallutsinatsioonid, oksendamine, ebanormaalne kõnnak, südamepuudulikkus ja venoosne tromboos (trombemboolia).

Väga harva (võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- Krambid

Teadmata sagedus (lähtuvalt saadaolevatest andmetest ei ole võimalik esinemissagedust määratleda):

- Kõhunäärme põletik, maksapõletik ja psühhootilised reaktsioonid.

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turule tuleku järgest kogemusest on selliseid juhtumeid memantiiniga ravitud patsientidel ka teatatud.

Kõrvaltoimetest teatamine.

Kui Teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Memantine Accord'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Memantine Accord'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas ära visata ravimeid, mida Te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja lisainfo

Mida Memantine Accord sisaldab

- Toimeaine on memantiinvesinikkloriid. 1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.
- Teised koostisosad on
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat
Tableti kest: hüpromelloos, polüsorbaat 80, makrogool 400, titaandioksiid (E 171)

Kuidas Memantine Accord välja näeb ja pakendi sisu

Memantine Accord õhukese polümeerikattega tabletid on valged, piklikud, kattega ja poolitusjoonega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märgistus „MT“ ning teisel küljel poolitusjoon ning märgistus „10“. Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

Memantine Accord õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud blisterpakendisse (PVC/PE/PVDC-alumiinium blister), kus on 14 tabletti, 28 tabletti, 30 tabletti, 42 tabletti, 50 tabletti, 56 tabletti, 98 tabletti, 100 tabletti või 112 tabletti. Memantine Accord õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka ühekordse annusega perforeeritud kalender-blisterpakendis suurusega 14x1, 28x1, 56x1 või 98x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Infoleht on viimati läbivaadatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Memantine Accord 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid memantiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab Teie jaoks vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud ainult Teile ja seda ei tohi anda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui Teil esineb ükskõik milline kõrvaltoimetest palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Kaasa arvatud ükskõik milline kõrvaltoime, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Mille kohta antakse ülevaade selles infolehes

1. Mis ravim on Memantine Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Memantine Accord'i kasutamist
3. Kuidas Memantine Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Memantine Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja lisainfo

1. Mis ravim on Memantine Accord ja milleks seda kasutatakse

Kuidas Memantine Accord toimib

Memantine Accord sisaldab toimeainena memantiinvesinikkloriidi.

Memantine Accord kuulub dementsusevastaste ravimite gruppi.

Alzheimeri tõve korral esinev mälukaotus on tingitud närviimpulsside häirunud ülekandest ajus. Ajus on niinimetatud N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorid, mis osalevad õppimise ja mälu seotud närviimpulsside ülekandes. Memantine Accord kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse NMDA-retseptorite antagonistideks. Memantine Accord toimib nendele NMDA-retseptoritele, parandades närviimpulsside ülekannet ja mälu.

Milleks Memantine Accord'i kasutatakse

Memantine Accord'i kasutatakse mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve raviks.

2. Mida on vaja teada enne Memantine Accord'i kasutamist

Ärge võtke Memantine Accord'i

- kui te olete allergiline memantiinvesinikkloriidi või nende tablettide mõne koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile või apteekrile enne Memantine Accord'i võtmist

- kui teil on kunagi esinenud epilepsiahoogusid;
- kui te olete hiljuti põdenud müokardiinfarkti (südamerabandust) või kui teil esineb südame paispuudulikkus või ravile allumatu hüpertensioon (kõrge vererõhk).

Neil juhtudel peab ravi toimuma hoolika järelevalve all ning arst hindab regulaarselt Memantine Accord-ravist saadavat kliinilist kasu.

Kui teil esineb neerukahjustus (neeruprobleemid), peab arst hoolikalt jälgima teie neerutalitlust ja vajadusel kohandama sellele vastavalt memantiini annust.

Samaaegset kasutamist tuleb vältida ravimitega, millede nimetused on amantadiin (Parkinsoni tõve

raviks), ketamiin (üldiselt anesteetikumina kasutatav ravim), dekstrometorfaan (üldiselt köha raviks kasutatav ravim) ja teised NMDA-antagonistid.

Lapsed ja noorukid

Memantine Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Memantine Accord'i võtmine koos teiste ravimitega

Informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või plaanite kasutada mingeid muid ravimeid.

Memantine Accord võib eriti muuta järgnevate ravimite toimeid ja nende ravimite annused võivad vajada täpsustamist teie arsti poolt:

amantadiin, ketamiin, dekstrometorfaan;
dantroleen, baklofeen;
tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin, nikotiin;
hüdroklorotiasiid (või seda sisaldavad kombineeritud preparaadid);
antikoliinergilised ravimid (mida üldjuhul kasutatakse mootorsete ehk liigutushäirete või soolespasmide raviks);
krambivastased ravimid (kasutatakse krambihoogude ennetamiseks ja raviks);
barbituraadid (kasutatakse unehäirete korral);
dopamiinergilised agonistid (näiteks L-dopa, bromokriptiin);
neuroleptikumid (kasutatakse psüühikahäirete raviks);
suukaudsed antikoagulandid.

Kui te lähete haiglaravile, informeerige arsti Memantine Accord-ravist.

Memantine Accord'i võtmine koos toidu ja joogiga

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete hiljuti teinud või kavatsete teha olulisi muutusi oma dieedis (näiteks tavaliselt toidult rangele taimetoidule üleminek) või kui teil esineb renaalne tubulaaratsidoos (hapet moodustavate ainete liigne sisaldus veres neerutalitluse häire tõttu) või raskekujuline kuseteede (uriini juhtiv struktuur) infektsioon. Nimetatud juhtudel võib arst muuta ravimi annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga

Rasedus

Memantiini ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Memantine Accord'i kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil ohutult autot juhtida ja masinatega töötada. Samuti võib Memantine Accord mõjutada reaktsioonikiirust, muutes autojuhtimise ja masinatega töötamise sobimatuks.

Memantine Accord sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosi. Kui Teie arst on Teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Teie arst nõustab Teid.

3. Kuidas Memantine Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine

Memantine Accord'i soovitatav annus täiskasvanutele ja eakatele patsientidele on 20 mg üks kord ööpäevas. Kõrvaltoimete riski vähendamiseks suurendatakse annust ravi alguses järk-järgult vastavalt alljärgnevale skeemile. Annuse suurendamiseks on olemas erineva tugevusega tabletid.

Ravi alustatakse Memantine Accord'i 5 mg õhukese polümeerikattega tablettidega üks tablett üks korda ööpäevas. Seda annust suurendatakse iga nädal 5 mg kaupa kuni saavutatakse soovitatav annus (säilitusannus). Soovituslik säilitusannus 20 mg üks kord ööpäevas saavutatakse 4. ravinädala alguseks.

Annustamine neerutalitluse häirega patsientidel

Kui teil esineb neerutalitluse häire, määrab arst teile sobiva annus. Sellisel juhul peab arst regulaarselt jälgima teie neerutalitlust.

Manustamine

Memantine Accord'i võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas. Ravitoime saamiseks tuleb ravimit võtta regulaarselt iga päev samal kellaaajal. Tabletid tuleb koos väheste veega alla neelata. Ravimit võib manustada koos söögiga või ilma.

Ravi kestus

Jätkake Memantine Accord'i võtmist senikaua, kui see teile kasulikult mõjub. Arst hindab ravi regulaarselt.

Kui te võtate Memantine Accord'i rohkem kui ette nähtud

- Memantine Accord'i üleannustamisel puudub üldjuhul kahjulik mõju. Teil võivad ilmnedä sümptomid, mida on kirjeldatud osas *Võimalikud kõrvaltoimed*.
- Suure üleannustamise korral kontakteeruge arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kuna te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Memantine Accord'i võtta

- Kui teile meenub, et olete unustanud Memantine Accord'i annuse manustamata, siis oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Üldiselt on täheldatud kõrvaltoimed olnud kerged kuni mõõdukad.

Sage (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st):

- Peavalu, unisus, kõhukinnisus, maksafunktsiooninäitajate tõus, pearinglus, tasakaaluhäired, pindmine hingamine, kõrge vererõhk ja ülitundlikkus ravimi suhtes.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st):

- Väsimus, seeninfektsioonid, segasus, hallutsinatsioonid, oksendamine, ebanormaalne kõnnak, südamepuudulikkus ja venoosne tromboos (trombemboolia).

Väga harva (võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- Krambid

Teadmata sagedus (lähtuvalt saadaolevatest andmetest ei ole võimalik esinemissagedust määratleda):

- Kõhunäärmepõletik, maksapõletik ja psühhootilised reaktsioonid.

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turule tuleku järgest kogemusest on selliseid juhtumeid memantiiniga ravitud patsientidel ka teatatud.

Kõrvaltoimetest teatamine.

Kui Teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Memantine Accord'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Memantine Accord'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas ära visata ravimeid, mida Te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja lisainfo

Mida Memantine Accord sisaldab

- Toimeaine on memantiinvesinikkloriid. 1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memnatiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile.
- Teised koostisosad on
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat
Tableti kest: hüpromelloos, polüsorbaat 80, makrogool 400, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E 172), kollane raudoksiid (E 172).

Kuidas Memantine Accord välja näeb ja pakendi sisu

Memantine Accord õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatupunased või hallikas-punased, piklikud, poolitusjoonega, kattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märgistus „MT“ ning teisel küljel poolitusjoon ning märgistus „20“. Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

Memantine Accord õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud blisterpakendisse (PVC/PE/PVDC-alumiinium blister), kus on 14 tabletti, 28 tabletti, 42 tabletti, 56 tabletti või 98 tabletti kaupa. Memantine Accord õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka ühekordse annusega perforeeritud kalender-blisterpakendis suurusega 14x1, 28x1, 56x1 või 98x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Infoleht on viimati läbivaadatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Memantine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Memantine Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Memantine Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Memantine Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab Teie jaoks vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud ainult Teile ja seda ei tohi anda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.

Kui Teil esineb ükskõik milline kõrvaltoimetest palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Kaasa arvatud ükskõik milline kõrvaltoime, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Mille kohta antakse ülevaade selles infolehes

1. Mis ravim on Memantine Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Memantine Accord'i kasutamist
3. Kuidas Memantine Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Memantine Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja lisainfo

1. Mis ravim on Memantine Accord ja milleks seda kasutatakse

Kuidas Memantine Accord toimib

Memantine Accord sisaldab toimeainena memantiinvesinikkloriidi.

Memantine Accord kuulub dementsusevastaste ravimite gruppi.

Alzheimeri tõve korral esinev mälukaotus on tingitud närviimpulsside häirunud ülekandest ajus. Ajus on niinimetatud N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorid, mis osalevad õppimise ja mälu seotud närviimpulsside ülekandes. Memantine Accord kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse NMDA-retseptorite antagonistideks. Memantine Accord toimib nendele NMDA-retseptoritele, parandades närviimpulsside ülekannet ja mälu.

Milleks Memantine Accord'i kasutatakse

Memantine Accord'i kasutatakse mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve raviks.

2. Mida on vaja teada enne Memantine Accord'i kasutamist

Ärge võtke Memantine Accord'i:

- kui te olete allergiline memantiinvesinikkloriidi või Memantine Accord'i tablettide mõne eespool loetletud koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile või apteekrile enne Memantine Accord'i võtmist

- kui teil on kunagi esinenud epilepsiahoogusid;
- kui te olete hiljuti põdenud müokardiinfarkti (südamerabandust) või kui teil esineb südame paispuudulikkus või ravile allumatu hüpertensioon (kõrge vererõhk).

Neil juhtudel peab ravi toimuma hoolika järelevalve all ning arst hindab regulaarselt Memantine Accord-ravist saadavat kliinilist kasu.

Kui teil esineb neerukahjust (neeruprobleemid), peab arst hoolikalt jälgima teie neerutalitlust ja

vajadusel kohandama sellele vastavalt memantiini annust.

Samaaegset kasutamist tuleb vältida ravimitega, millede nimetused on amantadiin (Parkinsoni tõve raviks), ketamiin (üldiselt anesteetikumina kasutatav ravim), dekstrometorfaan (üldiselt köha raviks kasutatav ravim) ja teised NMDA-antagonistid.

Lapsed ja noorukid

Memantine Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Memantine Accord'i võtmine koos teiste ravimitega

Informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või plaanite kasutada mingeid muid ravimeid.

Memantine Accord võib eriti muuta järgnevate ravimite toimeid ja nende ravimite annused võivad vajada täpsustamist teie arsti poolt:

amantadiin, ketamiin, dekstrometorfaan;
dantroleen, baklofeen;
tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin, nikotiin;
hüdroklorotiasiid (või seda sisaldavad kombineeritud preparaadid);
antikoliinergilised ravimid (mida üldjuhul kasutatakse mootorsete ehk liigutushäirete või soolespasmide raviks);
krambivastased ravimid (kasutatakse krambihoogude ennetamiseks ja raviks);
barbituraadid (kasutatakse unehäirete korral);
dopamiinergilised agonistid (näiteks L-dopa, bromokriptiin);
neuroleptikumid (kasutatakse psüühikahäirete raviks);
suukaudsed antikoagulandid.

Kui te lähete haiglaravile, informeerige arsti Memantine Accord-ravist.

Memantine Accord'i võtmine koos toidu ja joogiga

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete hiljuti teinud või kavatsete teha olulisi muutusi oma dieedis (näiteks tavaliselt toidult rangele taimetoidule ülemineku) või kui teil esineb renaalne tubulaaratsidoos (hapet moodustavate ainete liigne sisaldus veres neerutalitluse häire tõttu) või raskekujuline kuseteede (uriini juhtiv struktuur) infektsioon. Nimetatud juhtudel võib arst muuta ravimi annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Memantiini ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Memantine Accord'i kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil ohutult autot juhtida ja masinatega töötada. Samuti võib Memantine Accord mõjutada reaktsioonikiirust, muutes autojuhtimise ja masinatega töötamise sobimatuks.

Memantine Accord sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosi. Kui Teie arst on Teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Teie arst nõustab Teid.

3. Kuidas Memantine Accord'i võtta

Memantine Accord'i ravi alustamise karp on ette nähtud ainult ravi alustamiseks Memantine Accord'iga.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine

Memantine Accord'i soovitatav raviannus 20 mg ööpäevas saavutatakse Memantine Accord'i annuse järkjärgulise suurendamisega esimese 3 ravinädala jooksul. Raviskeem on märgitud ka ravi alustamise karbile. Võtke üks tablett üks kord ööpäevas.

1. nädal (1....7. päev)

Võtke üks 5 mg tablett ööpäevas (valge) 7 päeva jooksul.

2. nädal (8....14. päev)

Võtke üks 10 mg tablett ööpäevas (valge, poolitusjoonega) 7 päeva jooksul.

3. nädal (15....21. päev)

Võtke üks 15 mg tablett ööpäevas (hallikas-oranž) 7 päeva jooksul.

4. nädal (22....28. päev)

Võtke üks 20 mg tablett ööpäevas (helepunane või hallikas-punane, poolitusjoonega) 7 päeva jooksul.

1. nädal	5 mg tablett
2. nädal	10 mg tablett
3. nädal	15 mg tablett
4. nädal ja edasi	20 mg tablett üks kord päevas

Säilitusannus

Soovitatav säilitusannus on 20 mg üks kord ööpäevas.

Ravi jätkamiseks pidage nõu oma arstiga.

Annustamine neerutalitluse häirega patsientidel

Kui teil esineb neerutalitluse häire, määrab arst teile sobiva annus. Sellisel juhul peab arst regulaarselt jälgima teie neerutalitlust.

Manustamine

Memantine Accord'i võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas. Ravitoime saamiseks tuleb ravimit võtta regulaarselt iga päev samal kellaajal. Tabletid tuleb koos väheses veega alla neelata. Ravimit võib manustada koos söögiga või ilma.

Ravi kestus

Jätkake Memantine Accord'i võtmist senikaua, kui see teile kasulikult mõjub. Arst hindab ravi regulaarselt.

Kui te võtate Memantine Accord'i rohkem kui ette nähtud

- Memantine Accord'i üleannustamisel puudub üldjuhul kahjulik mõju. Teil võivad ilmneda sümptomid, mida on kirjeldatud osas *Võimalikud kõrvaltoimed*.
- Suure üleannustamise korral kontakteeruge arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kuna te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Memantine Accord'i võtta

- Kui teile meenub, et olete unustanud Memantine Accord'i annuse manustamata, siis oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Üldiselt on täheldatud kõrvaltoimed olnud kerged kuni mõõdukad.

Sage (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st):

- Peavalu, unisus, kõhukinnisus, maksafunktsiooninäitajate tõus, pearinglus, tasakaaluhäired, pindmine hingamine, kõrge vererõhk ja ülitundlikkus ravimi suhtes.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st):

- Väsimus, seeninfektsioonid, segasus, hallutsinatsioonid, oksendamine, ebanormaalne kõnnak, südamepuudulikkus ja venoosne tromboos (trombemboolia).

Väga harva (võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- Krambid

Teadmata sagedus (lähtuvalt saadaolevatest andmetest ei ole võimalik esinemissagedust määratleda):

- Kõhunäärmepeõletik, maksapõletik ja psühhootilised reaktsioonid.

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turule tuleku järgest kogemusest on selliseid juhtumeid memantiiniga ravitud patsientidel ka teatatud.

Kõrvaltoimetest teatamine.

Kui Teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Memantine Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Memantine Accord'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas ära visata ravimeid, mida Te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja lisainfo

Mida Memantine Accord sisaldab

- Toimeaine on memantiinvesinikkloriid. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5/10/15/20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 4,15/8,31/12,46/16,62 mg memantiinile.
- Tableti koostisosad on

Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat

Tableti kest: hüpromelloos, polüsorbaat 80, makrogool 400, titaandioksiid (E 171) ning Memantine Accord'i 15 mg ja Memantine Accord'i 20 mg õhukese polümeerikattega tablettides veel kollane ja punane raudoksiid (E 172)

Kuidas Memantine Accord välja näeb ja pakendi sisu

Memantine Accord'i 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, piklikud, kattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „MT“ ja teisele küljele „5“, piklik-
Memantine Accord'i 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, piklikud, kattega ja poolitusjoonega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märgistus „MT“ ning teisel küljel poolitusjoon ning märgistus „10“. Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.
Memantine Accord'i 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid või hallikas-oranžid piklikud kattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „MT“ ja teisele küljele „15“.
Memantine Accord'i 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatupunased või hallikas-punased, piklikud, kattega ja poolitusjoonega, tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märgistus „MT“ ning teisel küljel poolitusjoon ning märgistus „20“. Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

Üks ravi alustamise karp sisaldab 28 tabletti neljas blisterpakendis, mis sisaldavad 7 Memantine Accord'i 5 mg tabletti, 7 Memantine Accord'i 10 mg tabletti, 7 Memantine Accord'i 15 mg tabletti ja 7 Memantine Accord'i 20 mg tabletti.

Müügiloo hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

Tootja

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Infoleht on viimati läbivaadatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.