

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadržava 10 mg memantinklorida, što odgovara 8,31 mg memantina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadržava 183,13 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, duguljasta, obložena tableta, s razdjelnom crtom između utisnute oznake "MT" na jednoj strani i razdjelnom crtom između utisnute oznake "10" na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Terapiju treba započeti samo ako je dostupan njegovatelj koji će redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka. Dijagnozu treba postaviti prema važećim smjernicama. Podnošljivost i doziranje memantina treba redovito ponovno procjenjivati, po mogućnosti unutar tri mjeseca od početka liječenja. Nakon toga, klinička korist memantina i podnošljivost liječenja trebaju biti redovito ponovno procjenjivane u skladu s važećim kliničkim smjernicama. Terapija održavanja može se nastaviti dok god postoji terapijska korist i dok bolesnik dobro podnosi liječenje memantinom. Kada više ne postoji dokaz terapijskog učinka ili ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba razmotriti prekid liječenja memantinom.

Odrasli

Titriranje doze

Maksimalna dnevna doza je 20 mg na dan. Radi smanjenja rizika od nuspojava, doza održavanja se postiže povećavanjem doze od 5 mg tjedno tijekom prva 3 tjedna na sljedeći način:

1. tjedan (1. – 7. dan):

Bolesnik treba uzimati polovicu filmom obložene tablete od 10 mg (5 mg) dnevno tijekom 7 dana.

2. tjedan (8. – 14. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 10 mg (10 mg) dnevno tijekom 7 dana.

3. tjedan (15. – 21. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu i pol filmom obloženu tabletu od 10 mg (15 mg) dnevno tijekom 7 dana.

Od 4. tjedna nadalje:

Bolesnik treba uzimati dvije filmom obložene tablete od 10 mg (20 mg) dnevno.

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 20 mg dnevno.

Starije osobe

Temeljem kliničkih ispitivanja preporučena doza za bolesnike starije od 65 godina iznosi 20 mg dnevno (dvije filmom obložene tablete od 10 mg jednom dnevno), kao što je gore opisano.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-49 ml/min), dnevna doza bi trebala biti 10 mg na dan. Ako se lijek dobro podnosi tijekom razdoblja liječenja od najmanje 7 dana, doza se može povećati do 20 mg/dan prema standardnoj shemi titriranja. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 5-29 ml/min) dnevna doza bi trebala biti 10 mg dnevno.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A i Child-Pugh B) nije potrebna prilagodba doze. Nisu dostupni podaci o primjeni memantina kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Ne preporučuje se primjena lijeka Memantin Accord kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Memantin Accord kod djece mlađe od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Memantin Accord se mora primjenjivati jednom dnevno i potrebno ga je uzimati svaki dan u isto vrijeme. Filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se oprez kod bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za pojavu epilepsije.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA) kao što su amantadin, ketamin ili dekskrometorfan. Ovi spojevi djeluju na isti sustav receptora kao i memantin pa bi nuspojave (uglavnom povezane sa središnjim živčanim sustavom (SŽS)) mogle biti učestalije ili izraženije (vidjeti također dio 4.5).

Neki čimbenici koji mogu povišiti pH mokraće (vidjeti dio 5.2 "Eliminacija") mogu zahtijevati pažljivo nadziranje bolesnika. Ti čimbenici uključuju drastičnu promjenu načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera. Također, pH mokraće može biti povišen zbog stanja renalne tubularne acidoze (RTA) ili teških infekcija mokraćnog trakta uzrokovanih bakterijama vrste *Proteus*.

Iz većine kliničkih ispitivanja bili su isključeni bolesnici koji su nedavno imali infarkt miokarda, bolesnici s nekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA III-IV) ili nekontroliranom hipertenzijom. Posljedično tome, dostupni su samo ograničeni podaci te je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s navedenim stanjima.

Pomoćne tvari

Memantin Accord sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog farmakoloških učinaka i mehanizma djelovanja memantina moguće su sljedeće interakcije:

- Način djelovanja sugerira da bi učinci L-dope, dopaminergičkih agonista i antikolinergika mogli biti pojačani pri istodobnom liječenju NMDA-antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Istodobna primjena memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom može promijeniti njihov učinak te će možda biti potrebna prilagodba doze.
- Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu memantina i amantadina zbog rizika od farmakotoksične psihoze. Oba spoja su kemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto bi moglo vrijediti za ketamin i deksmetorfan (vidjeti također dio 4.4). Objavljen je jedan slučaj o mogućem riziku za kombinaciju memantina i fenitoina.
- Ostale djelatne tvari poput cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina i nikotina koje koriste isti sustav bubrežnog kationskog transporta kao i amantadin, mogle bi također stupiti u interakciju s memantinom i dovesti do potencijalnog rizika povišenja njegove koncentracije u plazmi.
- Pri istodobnoj primjeni memantina i hidroklorotiazida (HCT-a) ili bilo koje od kombinacija s HCT-om, postoji mogućnost smanjenja koncentracije HCT-a u serumu.
- U postmarketinškom iskustvu zabilježeni su izolirani slučajevi povišenja međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) kod bolesnika koji su istodobno liječeni varfarinom. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, preporučljivo je pažljivo praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR-a, kod bolesnika koji se istovremeno liječe oralnim antikoagulantima.

U farmakokinetičkim ispitivanjima (PK) u kojima su primijenjene pojedinačne doze kod mladih zdravih ispitanika nije uočena značajna interakcija djelatna tvar-djelatna tvar između memantina i gliburida/metformina ili donepezila.

U kliničkom ispitivanju na mladim zdravim ispitanicima nije uočen značajan učinak memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin nije *in vitro* inhibirao CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenazu koja sadržava flavin, epoksid hidrolazu niti sulfaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti memantinu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama upućuju na postojanje mogućnosti smanjenja intrauterinog rasta pri izloženosti dozama istim ili nešto višim nego kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Memantin ne bi trebalo upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se memantin u majčino mlijeko u ljudi, no, uzimajući u obzir lipofilnost tvari, do toga vjerojatno dolazi. Žene koje uzimaju memantin ne bi trebale dojit.

Plodnost

Štetni učinci memantina u nekliničkim ispitivanjima plodnosti kod mužjaka i ženki nisu zabilježeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje oštećenje sposobnosti upravljanja vozilima i kompromitira sposobnost rada na strojevima. Nadalje, memantin ima blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima pa ambulantne bolesnike treba upozoriti da na to obrate posebnu pozornost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije u kojima je 1784 bolesnika liječeno memantinom, a 1595 ih je dobivalo placebo, sveukupna stopa incidencije nuspojava u skupini liječenoj memantinom nije se razlikovala od stope incidencije nuspojava u skupini koja je primala placebo. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine. Nuspojave koje su se najčešće pojavljivale s većom incidencijom u skupini bolesnika liječenih memantinom nego u skupini koja je uzimala placebo bile su omaglica (6,3 % naspram 5,6 %), glavobolja (5,2 % naspram 3,9 %), konstipacija (4,6 % naspram 2,6 %), somnolencija (3,4 % naspram 2,2 %) i hipertenzija (4,1 % naspram 2,8 %).

Sljedeće nuspojave koje su prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja s memantinom i nakon stavljanja lijeka u promet su prikazane u tablici ispod. Unutar pojedine skupine učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava, prema sljedećim skupinama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Često	preosjetljivost na lijek
Psihijatrijski poremećaji	Često Manje često Manje često Nepoznato	somnolencija konfuzija halucinacije ¹ psihotične reakcije ²
Poremećaji živčanog sustava	Često Često Manje često Vrlo rijetko	omaglica poremećaji ravnoteže abnormalni hod napadaji
Srčani poremećaji	Manje često	zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često Manje često	hipertenzija venska tromboza/tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Često Manje često Nepoznato	konstipacija povraćanje pankreatitis ²
Poremećaji jetre i žuči	Često Nepoznato	povišene vrijednosti testova jetrene funkcije hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često Manje često	glavobolja umor

¹ Halucinacije su opažene uglavnom kod bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

² Izolirani slučajevi prijavljeni u postmarketinškom iskustvu.

Opis odabranih nuspojava

Alzheimerova bolest povezuje se s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ovi su događaji prijavljeni u postmarketinškom razdoblju kod bolesnika liječenih memantinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Bitno je prijavljivati sumnje na nuspojave nakon dobivanja odobrenja za lijek jer se time omogućava kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se očekuje da prijave sve sumnje na nuspojave prijave putem **nacionalnog sustava prijavljivanja navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem.

Simptomi

Relativno velika predoziranja (200 mg, odnosno, 105 mg/dan tijekom 3 dana) povezana su ili samo sa simptomima umora, slabosti i/ili proljeva, ili su bez simptoma. U slučajevima predoziranja s dozom manjom od 140 mg ili nepoznatom dozom, bolesnici su opisivali simptome središnjeg živčanog sustava (konfuziju, uspavanost, somnolenciju, vrtoglavicu, agitaciju, agresiju, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalne simptome (povraćanje i proljev).

U ekstremnom slučaju predoziranja bolesnik je preživio peroralno uzimanje ukupne količine od 2000 mg memantina s učincima na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, a nakon toga diplopija i agitacija). Bolesnik je liječen simptomatski i plazmaferezom. Bolesnik se oporavio bez trajnih posljedica.

U drugom slučaju predoziranja velikom dozom bolesnik je također preživio te se oporavio. Bolesnik je oralno uzeo 400 mg memantina. Bolesnik je imao simptome središnjeg živčanog sustava poput nemira, psihoze, vizualnih halucinacija, prokonvulzivnosti, somnolencije, stupora i besvjesnog stanja.

Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje treba biti simptomatsko. Ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Treba koristiti standardne kliničke postupke za uklanjanje djelatne tvari, npr. ispiranje želuca, primjenu medicinskog ugljena (prekidanje potencijalne enterohepatičke recirkulacije), zakiseljavanje urina te forsiranu diurezu, kako je prikladno.

U slučaju znakova i simptoma općenite pretjerane stimulacije središnjeg živčanog sustava (SŽS), treba razmotriti pažljivo simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi protiv demencije, ATK oznaka: N06DX01.

Sve je više dokaza da slabo funkcioniranje glutamatergične neurotransmisije, posebice na NMDA-receptorima, doprinosi izraženosti simptoma i progresiji bolesti kod neurodegenerativne demencije.

Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenog afiniteta i ovisan o voltaži. On modulira učinke patološki povišenih toničkih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Klinička ispitivanja

Pivotalno ispitivanje monoterapije u populaciji bolesnika koji pate od umjerene do teške Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti kratkog testa određivanja mentalnog statusa (MMSE) bile su 3-14) uključivalo je ukupno 252 ambulantna bolesnika. U 6. mjesecu ispitivanja pokazani su povoljni učinci liječenja memantinom u usporedbi s placebom (analiza opaženih slučajeva za promjene bazirane na dojmu kliničara nakon intervjua (CIBIC-plus): $p=0,025$; kooperativno ispitivanje Alzheimerove bolesti – aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; skup znakova teške onesposobljenosti (SIB): $p=0,002$).

U pivotalno ispitivanje monoterapije memantinom u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 10 do 22) bila su uključena 403 bolesnika. Bolesnici liječeni memantinom pokazali su statistički značajno bolji učinak nego bolesnici koji su primali placebo u pogledu primarnih ishoda: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) u 24. tjednu liječenja (zadnje opažanje preneseno dalje (LOCF)). U drugom monoterapijskom ispitivanju blage do umjerene Alzheimerove bolesti randomizirano je ukupno 470 bolesnika (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 11-23).

U prospektivno definiranoj primarnoj analizi nije postignuta statistička značajnost primarnih ishoda djelotvornosti u 24. tjednu.

Metaanaliza bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE < 20) iz šest faza III placebom kontroliranih ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci (uključujući monoterapijska ispitivanja i ispitivanja s bolesnicima na stabilnoj dozi inhibitora acetilkolinesteraze) pokazala je da postoji statistički značajan učinak u korist liječenja memantinom u kognitivnom, globalnom i funkcionalnom području. Kada je ustanovljeno istodobno pogoršanje stanja bolesnika u sva tri područja, rezultati su pokazali statistički značajan učinak memantina u sprječavanju pogoršanja. U skupini bolesnika liječenih placebom bilo je dvostruko više pogoršanja (7) u sva tri područja nego u skupini bolesnika liječenih memantinom (21 % naspram 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Memantin ima apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Vrijednost T_{max} je između 3 i 8 sati. Nema pokazatelja da hrana utječe na apsorpciju memantina.

Raspodjela

Dnevne doze od 20 mg dovode do plazmatskih koncentracija memantina u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) s velikim interindividualnim razlikama. Pri primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg izračunata je aritmetička sredina omjera cerebrospinalni likvor (CSL)/serum od 0,52. Volumen raspodjele je oko 10 l/kg. Oko 45% memantina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Kod ljudi je oko 80% memantina u cirkulaciji prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti kod ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroksi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro* nije otkriven metabolizam kataliziran citokromom P 450.

U ispitivanju u kojem je korišten oralno primijenjen ^{14}C -memantin uklonjeno je prosječno 84% doze unutar 20 dana, a više od 99% izlučeno je putem bubrega.

Eliminacija

Memantin se eliminira monoeksponencijalno s terminalnim $t_{1/2}$ od 60 do 100 sati. Kod dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi do 170 ml/min/1,73 m², a dio ukupnog bubrežnog klirensa postiže se tubularnom sekrecijom.

Prolaz memantina kroz bubrežni tubulus također uključuje i tubularnu reapsorpciju, vjerojatno posredovanu kationskim transportnim proteinima. Brzina bubrežne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može biti smanjena za faktor od 7 do 9 (vidjeti dio 4.4). Alkalizaciju urina može izazvati drastična promjena načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera.

Linearnost

Ispitivanja na dobrovoljcima pokazala su linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Pri dozi od 20 mg memantina dnevno razine u CSL-u odgovaraju k_i -vrijednosti (k_i = konstanta inhibicije) memantina koja u frontalnom korteksu kod ljudi iznosi 0,5 μmol .

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U kratkoročnim ispitivanjima na štakorima, memantin je, kao i drugi NMDA-antagonisti, uzrokovao neuronsku vakuolizaciju i nekrozu (Olney lezije) samo nakon doza koje su dovodile do vrlo visokih vršnih serumskih koncentracija. Ataksija i drugi neklinički znakovi prethodili su vakuolizaciji i nekrozi. Budući da učinci nisu bili primijećeni u dugoročnim ispitivanjima na glodavcima i neglodavcima, klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Očne promjene su nedosljedno zabilježene u ispitivanjima toksičnosti primjenom ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, ali ne i kod majmuna. Specifični oftalmoskopski pregledi u kliničkim ispitivanjima memantina nisu otkrili nikakve promjene na očima.

Kod glodavaca je primijećena fosfolipidoza u plućnim makrofazima zbog nakupljanja memantina u lizosomima. Taj je učinak poznat i kod drugih djelatnih tvari s kationskim amfifilnim svojstvima. Moguća je povezanost između tog nakupljanja i vakuolizacije opažene u plućima. Taj je učinak primijećen samo pri primjeni visokih doza kod glodavaca. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Testiranjem memantina u standardnim pokusima nije primijećena genotoksičnost. Nije bilo dokaza ni o kakvoj kancerogenosti u ispitivanjima tijekom životnih ciklusa miševa i štakora. Memantin nije bio teratogen kod štakora i kunića, čak ni kod maternalno toksičnih doza, a nisu zamijećeni niti štetni učinci memantina na plodnost. Kod štakora je zabilježeno smanjenje rasta fetusa pri izloženosti dozama jednakim ili nešto višim od onih primijenjenih kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
polisorbat 80
makrogol 400
titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC-aluminijski blister
Postoje veličine pakiranja od 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 i 112 tableta.

Memantin Accord 10 mg tablete također su dostupne u perforiranim kalendarskim blisterima djeljivim na jedinične doze u veličinama pakiranja od 14x1, 28x1, 56x1 ili 98x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04-12-2013

Datum posljednje obnove: 3. kolovoza 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske Agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadržava 20 mg memantinklorida, što odgovara 16,62 mg memantina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadržava 295,18 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blijedocrvena do sivo-crvena, duguljasta, obložena tableta, s razdjelnom crtom utisnutom između oznake "MT" na jednoj strani i razdjelnom crtom utisnutom između oznake "20" na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Terapiju treba započeti samo ako je dostupan njegovatelj koji će redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka. Dijagnozu treba postaviti prema važećim smjernicama. Podnošljivost i doziranje memantina treba redovito ponovno procjenjivati, po mogućnosti unutar tri mjeseca od početka liječenja. Nakon toga, klinička korist memantina i podnošljivost liječenja trebaju biti redovito ponovno procjenjivane u skladu s važećim kliničkim smjernicama. Terapija održavanja može se nastaviti dok god postoji terapijska korist, i dok bolesnik dobro podnosi liječenje memantinom. Kada više ne postoji dokaz terapijskog učinka ili ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba razmotriti prekid liječenja memantinom.

Odrasli

Titriranje doze

Maksimalna dnevna doza je 20 mg na dan. Radi smanjenja rizika od nuspojava, doza održavanja se postiže povećavanjem doze od 5 mg tjedno tijekom prva 3 tjedna na sljedeći način.

Za povećanje doze lijeka dostupne su i tablete drugih jakosti.

1. tjedan (1. – 7. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 5 mg dnevno, tijekom 7 dana.

2. tjedan (8. – 14. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 10 mg dnevno, tijekom 7 dana.

3. tjedan (15. - 21. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 15 mg dnevno, tijekom 7 dana.

Od 4. tjedna nadalje:

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 20 mg dnevno, tijekom 7 dana.

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 20 mg dnevno.

Starije osobe

Temeljem kliničkih ispitivanja preporučena doza za bolesnike starije od 65 godina iznosi 20 mg na dan, kao što je gore opisano.

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Memantin Accord kod djece mlađe od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrežne funkcije (klirens kreatinina 50-80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min), dnevna doza bi trebala biti 10 mg na dan. Ako se lijek dobro podnosi tijekom razdoblja liječenja od najmanje 7 dana, doza se može povećati do 20 mg/dan prema standardnoj shemi titriranja. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 5-29 ml/min) dnevna doza bi trebala biti 10 mg dnevno.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A i Child-Pugh B) nije potrebna prilagodba doze. Nisu dostupni podaci o primjeni memantina kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Ne preporučuje se primjena lijeka Memantin Accord kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Memantin Accord kod djece mlađe od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Memantin Accord se mora primjenjivati jednom dnevno i potrebno ga je uzimati svaki dan u isto vrijeme. Filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se oprez kod bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za pojavu epilepsije.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA) kao što su amantadin, ketamin ili dekskstrometorfan. Ovi spojevi djeluju na isti sustav receptora kao i memantinpa bi nuspojave (uglavnom povezane sa središnjim živčanim sustavom (SŽS)) mogle biti učestalije ili izraženije (vidjeti također dio 4.5).

Neki čimbenici koji mogu povišiti pH mokraće (vidjeti dio 5.2 "Eliminacija") mogu zahtijevati pažljivo nadziranje bolesnika. Ti čimbenici uključuju drastičnu promjenu načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih

želučanih pufera. Također, pH mokraćne može biti povišen zbog stanja renalne tubularne acidoze (RTA) ili teških infekcija mokraćnog trakta uzrokovanih bakterijama vrste *Proteus*.

Iz većine kliničkih ispitivanja bili su isključeni bolesnici koji su nedavno imali infarkt miokarda, bolesnici s nekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA III-IV) ili nekontroliranom hipertenzijom. Posljedično tome, dostupni su samo ograničeni podaci te je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s navedenim stanjima.

Pomoćne tvari

Memantin Accord sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog farmakoloških učinaka i mehanizma djelovanja memantina moguće su sljedeće interakcije:

- Način djelovanja sugerira da bi učinci L-dope, dopaminergičkih agonista i antikolinergika mogli biti pojačani pri istodobnom liječenju NMDA-antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Istodobna primjena memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom može promijeniti njihov učinak te će možda biti potrebna prilagodba doze.
- Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu memantina i amantadina zbog rizika od farmakotoksične psihoze. Oba spoja su kemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto bi moglo vrijediti za ketamin i deksmetorfan (vidjeti također dio 4.4). Objavljen je jedan slučaj o mogućem riziku za kombinaciju memantina i fenitoina.
- Ostale djelatne tvari poput cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina i nikotina koje koriste isti sustav bubrežnog kationskog transporta kao i amantadin, mogle bi također stupiti u interakciju s memantinom i dovesti do potencijalnog rizika povišenja njegove koncentracije u plazmi.
- Pri istodobnoj primjeni memantina i hidroklorotiazida (HCT-a) ili bilo koje od kombinacija s HCT-om, postoji mogućnost smanjenja koncentracije HCT-a u serumu.
- U postmarketinškom iskustvu zabilježeni su izolirani slučajevi povišenja međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) kod bolesnika koji su istodobno liječeni varfarinom. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, preporučljivo je pažljivo praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR-a, kod bolesnika koji se istovremeno liječe oralnim antikoagulantima.

U farmakokinetičkim ispitivanjima (PK) u kojima su primijenjene pojedinačne doze kod mladih zdravih ispitanika nije uočena značajna interakcija djelatna tvar-djelatna tvar između memantina i gliburida/metformina ili donepezila.

U kliničkom ispitivanju na mladim zdravim ispitanicima nije uočen značajan učinak memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin nije *in vitro* inhibirao CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenazu koja sadržava flavin, epoksid hidrolazu niti sulfaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti memantinu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama upućuju na postojanje mogućnosti smanjenja intrauterinog rasta pri izloženosti dozama istim ili nešto višim nego kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Memantin ne bi trebalo upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se memantin u majčino mlijeko u ljudi, no, uzimajući u obzir lipofilnost tvari, do toga vjerojatno dolazi. Žene koje uzimaju memantin ne bi trebale dobiti.

Plodnost

Štetni učinci memantina u nekliničkim ispitivanjima plodnosti kod mužjaka i ženki nisu zabilježeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje oštećenje sposobnosti upravljanja vozilima i kompromitira sposobnost rada na strojevima. Nadalje, memantin ima blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima pa ambulantne bolesnike treba upozoriti da na to obrate posebnu pozornost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije u kojima je 1784 bolesnika liječeno memantinom, a 1595 ih je dobivalo placebo sveukupna stopa incidencije nuspojava u skupini liječenoj memantinom nije se razlikovala od stope incidencije nuspojava u skupini koja je primala placebo. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine. Nuspojave koje su se najčešće pojavljivale s većom incidencijom u skupini bolesnika liječenih memantinom nego u skupini koja je uzimala placebo bile su omaglica (6,3 % naspram 5,6 %), glavobolja (5,2 % naspram 3,9 %), konstipacija (4,6 % naspram 2,6 %), somnolencija (3,4 % naspram 2,2 %) i hipertenzija (4,1 % naspram 2,8 %).

U sljedećoj tablici prikazane su nuspojave prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja s memantinom i nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar pojedine skupine učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava, prema sljedećim skupinama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Često	preosjetljivost na lijek
Psijhijatrijski poremećaji	Često Manje često Manje često Nepoznato	somnolencija konfuzija halucinacije ¹ psihotične reakcije ²
Poremećaji živčanog sustava	Često Često Manje često Vrlo rijetko	omaglica poremećaji ravnoteže abnormalni hod napadaji
Srčani poremećaji	Manje često	zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često Manje često	hipertenzija venska tromboza/tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja

Poremećaji probavnog sustava	Često Manje često Nepoznato	konstipacija povraćanje pankreatitis ²
Poremećaji jetre i žuči	Često Nepoznato	povišene vrijednosti testova jetrene funkcije hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često Manje često	glavobolja umor

¹ Halucinacije su opažene uglavnom kod bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

² Izolirani slučajevi prijavljeni u postmarketinškom iskustvu.

Opis odabranih nuspojava

Alzheimerova bolest povezuje se s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ovi su događaji prijavljeni u postmarketinškom razdoblju kod bolesnika liječenih memantinom.

Prijavljivanje nuspojava

Bitno je prijaviti moguće nuspojave nakon što je lijek stavljen u promet jer to omogućava kontinuirano kontroliranje ravnoteže koristi/rizika datog lijeka. Od liječnika se očekuje da prijave sve moguće nuspojave putem nacionalnog sustava prijavljivanja navedenog u [Dodatku V.](#).

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem.

Simptomi

Relativno velika predoziranja (200 mg, odnosno, 105 mg/dan tijekom 3 dana) povezana su ili samo sa simptomima umora, slabosti i/ili proljeva, ili su bez simptoma. U slučajevima predoziranja s dozom manjom od 140 mg ili nepoznatom dozom, bolesnici su opisivali simptome središnjeg živčanog sustava (konfuziju, uspavanost, somnolenciju, vrtoglavicu, agitaciju, agresiju, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalne simptome (povraćanje i proljev).

U ekstremnom slučaju predoziranja bolesnik je preživio peroralno uzimanje ukupne količine od 2000 mg memantina s učincima na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, a nakon toga diplopija i agitacija). Bolesnik je liječen simptomatski i plazmaferezom. Bolesnik se oporavio bez trajnih sekvela.

U drugom slučaju predoziranja velikom dozom, bolesnik je također preživio te se oporavio. Bolesnik je oralno uzeo 400 mg memantina. Bolesnik je imao simptome središnjeg živčanog sustava poput nemira, psihoze, vizualnih halucinacija, prokonvulzivnosti, somnolencije, stupora i besvjesnog stanja.

Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje treba biti simptomatsko. Ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Treba koristiti standardne kliničke postupke za uklanjanje djelatne tvari, npr. ispiranje želuca, primjenu medicinskog ugljena (prekidanje potencijalne enterohepatičke recirkulacije), zakiseljavanje urina te forsiranu diurezu, kako je prikladno.

U slučaju znakova i simptoma općenite pretjerane stimulacije središnjeg živčanog sustava (SŽS), treba razmotriti pažljivo simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi protiv demencije, ATK oznaka: N06DX01.

Sve je više dokaza da slabo funkcioniranje glutamatergične neurotransmisije, posebice na NMDA-receptorima, doprinosi izraženosti simptoma i progresiji bolesti kod neurodegenerativne demencije.

Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenog afiniteta i ovisan o voltaži. On modulira učinke patološki povišenih toničkih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Klinička ispitivanja

Pivotalno ispitivanje monoterapije u populaciji bolesnika koji pate od umjerene do teške Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti kratkog testa određivanja mentalnog statusa (MMSE) bile su 3-14) uključivalo je ukupno 252 ambulantna bolesnika. U 6. mjesecu ispitivanja pokazani su povoljni učinci liječenja memantinom u usporedbi s placebom (analiza opaženih slučajeva za promjene bazirane na dojmu kliničara nakon intervjua (CIBIC-plus): $p=0,025$; kooperativno ispitivanje Alzheimerove bolesti – aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; skup znakova teške onesposobljenosti (SIB): $p=0,002$).

U pivotalno ispitivanje monoterapije memantinom u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 10 do 22) bila su uključena 403 bolesnika. Bolesnici liječeni memantinom pokazali su statistički značajno bolji učinak nego bolesnici koji su primali placebo u pogledu primarnih ishoda: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) u 24. tjednu liječenja (zadnje opažanje preneseno dalje (LOCF)). U drugom monoterapijskom ispitivanju blage do umjerene Alzheimerove bolesti randomizirano je ukupno 470 bolesnika (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 11-23).

U prospektivno definiranoj primarnoj analizi nije postignuta statistička značajnost primarnih ishoda djelotvornosti u 24. tjednu.

Metaanaliza bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE < 20) iz šest faza III placebom kontroliranih ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci (uključujući monoterapijska ispitivanja i ispitivanja s bolesnicima na stabilnoj dozi inhibitora acetilkolinesteraze) pokazala je da postoji statistički značajan učinak u korist liječenja memantinom u kognitivnom, globalnom i funkcionalnom području. Kada je ustanovljeno istodobno pogoršanje stanja bolesnika u sva tri područja, rezultati su pokazali statistički značajan učinak memantina u sprječavanju pogoršanja. U skupini bolesnika liječenih placebom bilo je dvostruko više pogoršanja (7) u sva tri područja nego u skupini bolesnika liječenih memantinom (21 % naspram 11 %, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Memantin ima apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Vrijednost T_{max} je između 3 i 8 sati. Nema pokazatelja da hrana utječe na apsorpciju memantina.

Raspodjela

Dnevne doze od 20 mg dovode do plazmatskih koncentracija memantina u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) s velikim interindividualnim razlikama. Pri primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg izračunata je aritmetička sredina omjera cerebrospinalni likvor (CSL)/serum od 0,52. Volumen raspodjele je oko 10 l/kg. Oko 45% memantina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Kod ljudi je oko 80% memantina u cirkulaciji prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti kod ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroksi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro* nije otkriven metabolizam kataliziran citokromom P 450.

U ispitivanju u kojem je korišten oralno primijenjen 14 C-memantin uklonjeno je prosječno 84% doze unutar 20 dana, a više od 99% izlučeno je putem bubrega.

Eliminacija

Memantin se eliminira monoeksponencijalno s terminalnim $t_{1/2}$ od 60 do 100 sati. Kod dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi do 170 ml/min/1,73 m², ta dio ukupnog bubrežnog klirensa postiže se tubularnom sekrecijom.

Prolaz memantina kroz bubrežni tubul također uključuje i tubularnu reapsorpciju, vjerojatno posredovanu kationskim transportnim proteinima. Brzina bubrežne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može biti smanjena za faktor od 7 do 9 (vidjeti dio 4.4). Alkalizaciju urina može izazvati drastična promjena načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera.

Linearnost

Ispitivanja na dobrovoljcima pokazala su linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Pri dozi od 20 mg memantina dnevno razine u CSL-u odgovaraju k_i -vrijednosti (k_i = konstanta inhibicije) memantina koja u frontalnom korteksu kod ljudi iznosi 0,5 μ mol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U kratkoročnim ispitivanjima na štakorima, memantin je, kao i drugi NMDA-antagonisti, uzrokovao neuronsku vakuolizaciju i nekrozu (Olney lezije) samo nakon doza koje su dovodile do vrlo visokih vršnih serumskih koncentracija. Ataksija i drugi neklinički znakovi prethodili su vakuolizaciji i nekrozi. Budući da učinci nisu bili primijećeni u dugoročnim ispitivanjima na glodavcima i neglodavcima, klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Očne promjene su nedosljedno zabilježene u ispitivanjima toksičnosti primjenom ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, ali ne i kod majmuna. Specifični oftalmoskopski pregledi u kliničkim ispitivanjima memantina nisu otkrili nikakve promjene na očima.

Kod glodavaca je primijećena fosfolipidoza u plućnim makrofazima zbog nakupljanja memantina u lizosomima. Taj je učinak poznat i kod drugih djelatnih tvari s kationskim amfifilnim svojstvima. Moguća je povezanost između tog nakupljanja i vakuolizacije opažene u plućima. Taj je učinak primijećen samo pri primjeni visokih doza kod glodavaca. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Testiranjem memantina u standardnim pokusima nije primijećena genotoksičnost. Nije bilo dokaza ni o kakvoj kancerogenosti u ispitivanjima tijekom životnih ciklusa miševa i štakora. Memantin nije bio teratogen kod štakora i kunića, čak ni kod maternalno toksičnih doza, a nisu zamijećeni niti štetni učinci memantina na plodnost. Kod štakora je zabilježeno smanjenje rasta fetusa pri izloženosti dozama jednakim ili nešto višim od onih primijenjenih kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
polisorbat 80
makrogol 400
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti i crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne mjere čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVDC/PE/PVC-aluminijski blister
Tablete se nalaze u pakiranjima od 14, 28, 42, 56 i 98 tableta.

Memantin Accord 20 mg tablete također su dostupne u perforiranim kalendarskim blisterima djeljivim na jedinične doze u veličinama pakiranja od 14x1, 28x1, 56x1 ili 98x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04-12-2013
Datum posljednje obnove: 3. kolovoza 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske Agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Memantin Accord 5 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 15 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadržava 5 mg memantinklorida, što odgovara 4,15 mg memantina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadržava 73,80 mg laktoze (u obliku hidrata).

Svaka filmom obložena tableta sadržava 10 mg memantinklorida, što odgovara 8,31 mg memantina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadržava 183,13 mg laktoze (u obliku hidrata).

Svaka filmom obložena tableta sadržava 15 mg memantinklorida, što odgovara 12,46 mg memantina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadržava 221,39 mg laktoze (u obliku hidrata).

Svaka filmom obložena tableta sadržava 20 mg memantinklorida, što odgovara 16,62 mg memantina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadržava 295,18 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete od 5 mg su bijele, duguljaste, obložene tablete, s utisnutom oznakom 'MT' na jednoj strani i '5' na drugoj strani.

Filmom obložene tablete od 10 mg su bijele, duguljaste, obložene tablete, s razdjelnom crtom između utisnute oznake "MT" na jednoj strani i razdjelnom crtom između utisnute oznake "10" na drugoj strani. Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

Filmom obložene tablete od 15 mg su narančaste do sivo-narančaste, duguljaste, obložene tablete, s utisnutom oznakom 'MT' na jednoj strani i '15' na drugoj strani.

Filmom obložene tablete od 20 mg su blijedocrvene do sivo-crvene, duguljaste, obložene tablete, s razdjelnom crtom između utisnute oznake 'MT' na jednoj strani i razdjelnom oznakom između utisnute oznake '20' na drugoj strani. Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Terapiju treba započeti samo ako je dostupan njegovatelj koji će redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka. Dijagnozu treba postaviti prema važećim smjernicama. Podnošljivost i doziranje memantina treba redovito ponovno procjenjivati, po mogućnosti unutar tri mjeseca od početka liječenja. Nakon toga, klinička korist memantina i podnošljivost liječenja trebaju biti redovito ponovno procjenjivane u skladu s važećim kliničkim smjernicama. Terapija održavanja može se nastaviti dok god postoji terapijska korist, i dok bolesnik dobro podnosi liječenje memantinom. Kada više ne postoji dokaz terapijskog učinka ili ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba razmotriti prekid liječenja memantinom.

Odrasli

Titriranje doze

Preporučena početna doza je 5 mg dnevno, koja se postupno povećava tijekom prva 4 tjedna liječenja, te doseže preporučenu dozu održavanja na sljedeći način:

1. tjedan (1. – 7. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 5 mg (bijelu) dnevno tijekom 7 dana.

2. tjedan (8. – 14. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 10 mg (bijelu, s razdjelnom crtom) dnevno tijekom 7 dana.

3. tjedan (15. – 21. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 15 mg (narančastu do sivonarančastu) dnevno tijekom 7 dana.

4. tjedan (22. – 28. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 20 mg (blijedocrvenu do sivo-crvenu, s razdjelnom crtom) dnevno tijekom 7 dana.

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 20 mg na dan.

Starije osobe

Temeljem kliničkih ispitivanja preporučena doza za bolesnike starije od 65 godina iznosi 20 mg na dan (tablete od 20 mg jednom dnevno), kao što je gore opisano.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-49 ml/min), dnevna doza bi trebala biti 10 mg na dan. Ako se lijek dobro podnosi tijekom razdoblja liječenja od najmanje 7 dana, doza se može povećati do 20 mg/dan prema standardnoj shemi titriranja. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 5-29 ml/min) dnevna doza bi trebala biti 10 mg dnevno.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A i Child-Pugh B) nije potrebna prilagodba doze. Nisu dostupni podaci o primjeni memantina kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Ne preporučuje se primjena lijeka Memantin Accord kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Memantin Accord kod djece mlađe od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Memantin Accord se mora primjenjivati jednom dnevno i potrebno ga je uzimati svaki dan u isto vrijeme. Filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se oprez kod bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za pojavu epilepsije.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA) kao što su amantadin, ketamin ili deksstrometorfan. Ovi spojevi djeluju na isti sustav receptora kao i memantin pa bi nuspojave (uglavnom povezane sa središnjim živčanim sustavom (SŽS)) mogle biti učestalije ili izraženije (vidjeti također dio 4.5).

Neki čimbenici koji mogu povisiti pH mokraće (vidjeti dio 5.2 "Eliminacija") mogu zahtijevati pažljivo nadziranje bolesnika. Ti čimbenici uključuju drastičnu promjenu načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera. Također, pH mokraće može biti povišen zbog stanja renalne tubularne acidoze (RTA) ili teških infekcija mokraćnog trakta uzrokovanih bakterijama vrste *Proteus*.

Iz većine kliničkih ispitivanja bili su isključeni bolesnici koji su nedavno imali infarkt miokarda, bolesnici s nekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA III-IV) ili nekontroliranom hipertenzijom. Posljedično tome, dostupni su samo ograničeni podaci te je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s navedenim stanjima.

Pomoćne tvari

Memantin Accord sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog farmakoloških učinaka i mehanizma djelovanja memantina moguće su sljedeće interakcije:

- Način djelovanja sugerira da bi učinci L-dope, dopaminergičkih agonista i antikolinergika mogli biti pojačani pri istodobnom liječenju NMDA-antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Istodobna primjena memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom može promijeniti njihov učinak te će možda biti potrebna prilagodba doze.
- Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu memantina i amantadina zbog rizika od farmakotoksične psihoze. Oba spoja su kemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto bi moglo vrijediti za ketamin i deksstrometorfan (vidjeti također dio 4.4). Objavljen je jedan slučaj o mogućem riziku za kombinaciju memantina i fenitoina.
- Ostale djelatne tvari poput cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina i nikotina koje koriste isti sustav bubrežnog kationskog transporta kao i amantadin, mogle bi također stupiti u interakciju s memantinom i dovesti do potencijalnog rizika povišenja njegove koncentracije u plazmi.
- Pri istodobnoj primjeni memantina i hidroklorotiazida (HCT-a) ili bilo koje od kombinacija s HCT-om, postoji mogućnost smanjenja koncentracije HCT-a u serumu.

- U postmarketinškom iskustvu zabilježeni su izolirani slučajevi povišenja međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) kod bolesnika koji su istodobno liječeni varfarinom. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, preporučljivo je pažljivo praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR-a, kod bolesnika koji se istovremeno liječe oralnim antikoagulansima.

U farmakokinetičkim ispitivanjima (PK) u kojima su primijenjene pojedinačne doze kod mladih zdravih ispitanika nije uočena značajna interakcija djelatna tvar-djelatna tvar između memantina i gliburida/metformina ili donepezila.

U kliničkom ispitivanju na mladim zdravim ispitanicima nije uočen značajan učinak memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin nije *in vitro* inhibirao CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenazu koja sadržava flavin, epoksid hidrolazu niti sulfaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti memantinu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama upućuju na postojanje mogućnosti smanjenja intrauterinog rasta pri izloženosti dozama istim ili nešto višim nego kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Memantin ne bi trebalo upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se memantin u majčino mlijeko u ljudi, no, uzimajući u obzir lipofilnost tvari, do toga vjerojatno dolazi. Žene koje uzimaju memantin ne bi trebale dojiti.

Plodnost

Štetni učinci memantina u nekliničkim ispitivanjima plodnosti kod mužjaka i ženki nisu zabilježeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje oštećenje sposobnosti upravljanja vozilima i kompromitira sposobnost rada na strojevima. Nadalje, memantin ima blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima pa ambulantne bolesnike treba upozoriti da na to obrate posebnu pozornost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije u kojima je 1784 bolesnika liječeno memantinom, a 1595 ih je dobivalo placebo sveukupna stopa incidencije nuspojava u skupini liječenoj memantinom nije se razlikovala od stope incidencije nuspojava u skupini koja je primala placebo. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine. Nuspojave koje su se najčešće pojavljivale s većom incidencijom u skupini bolesnika liječenih memantinom nego u skupini koja je uzimala placebo bile su omaglica (6,3% naspram 5,6%), glavobolja (5,2% naspram 3,9%), konstipacija (4,6% naspram 2,6%), somnolencija (3,4% naspram 2,2%) i hipertenzija (4,1% naspram 2,8%).

U sljedećoj tablici prikazane su nuspojave prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja s memantinom i nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar pojedine skupine učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava, prema sljedećim skupinama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Često	preosjetljivost na lijek
Psihijatrijski poremećaji	Često Manje često Manje često Nepoznato	somnolencija konfuzija halucinacije ¹ psihotične reakcije ²
Poremećaji živčanog sustava	Često Često Manje često Vrlo rijetko	omaglica poremećaji ravnoteže abnormalni hod napadaji
Srčani poremećaji	Manje često	zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često Manje često	hipertenzija venska tromboza/tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Često Manje često Nepoznato	konstipacija povraćanje pankreatitis ²
Poremećaji jetre i žuči	Često Nepoznato	povišene vrijednosti testova jetrene funkcije hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često Manje često	glavobolja umor

¹ Halucinacije su opažene uglavnom kod bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

² Izolirani slučajevi prijavljeni u postmarketinškom iskustvu.

Opis odabranih nuspojava

Alzheimerova bolest povezuje se s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ovi su događaji prijavljeni u postmarketinškom razdoblju kod bolesnika liječenih memantinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Bitno je prijavljivati sumnje na nuspojave nakon dobivanja odobrenja za lijek jer se time omogućava kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se očekuje da prijave sve sumnje na nuspojave prijave putem nacionalnog sustava prijavljivanja navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem.

Simptomi

Relativno velika predoziranja (200 mg, odnosno, 105 mg/dan tijekom 3 dana) povezana su ili samo sa simptomima umora, slabosti i/ili proljeva, ili su bez simptoma. U slučajevima predoziranja s dozom manjom od 140 mg ili nepoznatom dozom, bolesnici su opisivali simptome središnjeg živčanog sustava

(konfuziju, uspavanost, somnolenciju, vrtoglavicu, agitaciju, agresiju, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalne simptome (povraćanje i proljev).

U ekstremnom slučaju predoziranja bolesnik je preživio peroralno uzimanje ukupne količine od 2000 mg memantina s učincima na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, a nakon toga diplopija i agitacija). Bolesnik je liječen simptomatski i plazmaferezom. Bolesnik se oporavio bez trajnih sekvela.

U drugom slučaju predoziranja velikom dozom bolesnik je također preživio, te se oporavio. Bolesnik je oralno uzeo 400 mg memantina. Bolesnik je imao simptome središnjeg živčanog sustava poput nemira, psihoze, vizualnih halucinacija, prokonvulzivnosti, somnolencije, stupora i besvjesnog stanja.

Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje treba biti simptomatsko. Ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Treba koristiti standardne kliničke postupke za uklanjanje djelatne tvari, npr. ispiranje želuca, primjenu medicinskog ugljena (prekidanje potencijalne enterohepatičke recirkulacije), zakiseljavanje urina te forsiranu diurezu, kako je prikladno.

U slučaju znakova i simptoma općenite pretjerane stimulacije središnjeg živčanog sustava (SŽS), treba razmotriti pažljivo simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi protiv demencije, ATK oznaka: N06DX01.

Sve je više dokaza da slabo funkcioniranje glutamatergične neurotransmisije, posebice na NMDA-receptorima, doprinosi izraženosti simptoma i progresiji bolesti kod neurodegenerativne demencije.

Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenog afiniteta i ovisan o voltaži. On modulira učinke patološki povišenih toničkih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Klinička ispitivanja

Pivotalno ispitivanje monoterapije u populaciji bolesnika koji pate od umjerene do teške Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti kratkog testa određivanja mentalnog statusa (MMSE) bile su 3-14) uključivalo je ukupno 252 ambulantna bolesnika. U 6. mjesecu ispitivanja pokazani su povoljni učinci liječenja memantinom u usporedbi s placebom (analiza opaženih slučajeva za promjene bazirane na dojmu kliničara nakon intervjua (CIBIC-plus): $p=0,025$; kooperativno ispitivanje Alzheimerove bolesti – aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; skup znakova teške onesposobljenosti (SIB): $p=0,002$).

U pivotalno ispitivanje monoterapije memantinom u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 10 do 22) bila su uključena 403 bolesnika. Bolesnici liječeni memantinom pokazali su statistički značajno bolji učinak nego bolesnici koji su primali placebo u pogledu primarnih ishoda: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) u 24. tjednu liječenja (zadnje opažanje preneseno dalje (LOCF)). U drugom monoterapijskom ispitivanju blage do umjerene Alzheimerove bolesti randomizirano je ukupno 470 bolesnika (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 11-23).

U prospektivno definiranoj primarnoj analizi nije postignuta statistička značajnost primarnih ishoda djelotvornosti u 24. tjednu.

Metaanaliza bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE < 20) iz šest faza III placebom kontroliranih ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci (uključujući monoterapijska ispitivanja i ispitivanja s bolesnicima na stabilnoj dozi inhibitora acetilkolinesteraze) pokazala je da postoji statistički značajan učinak u korist liječenja memantinom u kognitivnom, globalnom i funkcionalnom području. Kada je ustanovljeno istodobno pogoršanje stanja bolesnika u sva tri područja, rezultati su pokazali statistički značajan učinak memantina u sprječavanju pogoršanja. U skupini bolesnika liječenih placebom bilo je dvostruko više pogoršanja (7) u sva tri područja nego u skupini bolesnika liječenih memantinom (21 % naspram 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Memantin ima apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Vrijednost $T_{\max}$ je između 3 i 8 sati. Nema pokazatelja da hrana utječe na apsorpciju memantina.

Raspodjela

Dnevne doze od 20 mg dovode do plazmatskih koncentracija memantina u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) s velikim interindividualnim razlikama. Pri primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg izračunata je aritmetička sredina omjera cerebrospinalni likvor (CSL)/serum od 0,52. Volumen raspodjele je oko 10 l/kg. Oko 45% memantina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Kod ljudi je oko 80% memantina u cirkulaciji prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti kod ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroksi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro* nije otkriven metabolizam kataliziran citokromom P 450.

U ispitivanju u kojem je korišten oralno primijenjen ^{14}C -memantin uklonjeno je prosječno 84% doze unutar 20 dana, a više od 99% izlučeno je putem bubrega.

Eliminacija

Memantin se eliminira monoeksponencijalno s terminalnim $t_{1/2}$ od 60 do 100 sati. Kod dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi do 170 ml/min/1,73 m², a dio ukupnog bubrežnog klirensa postiže se tubularnom sekrecijom.

Prolaz memantina kroz bubrege također uključuje i tubularnu reapsorpciju, vjerojatno posredovanu kationskim transportnim proteinima. Brzina bubrežne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može biti smanjena za faktor od 7 do 9 (vidjeti dio 4.4). Alkalizaciju urina može izazvati drastična promjena načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera.

Linearnost

Ispitivanja na dobrovoljcima pokazala su linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Pri dozi od 20 mg memantina dnevno razine u CSL-u odgovaraju k_i -vrijednosti (k_i = konstanta inhibicije) memantina koja u frontalnom korteksu kod ljudi iznosi 0,5 μ mol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U kratkoročnim ispitivanjima na štakorima, memantin je, kao i drugi NMDA-antagonisti, uzrokovao neuronsku vakuolizaciju i nekrozu (Olney lezije) samo nakon doza koje su dovodile do vrlo visokih vršnih serumskih koncentracija. Ataksija i drugi neklinički znakovi prethodili su vakuolizaciji i nekrozi. Budući da učinci nisu bili primijećeni u dugoročnim ispitivanjima na glodavcima i neglodavcima, klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Očne promjene su nedosljedno zabilježene u ispitivanjima toksičnosti primjenom ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, ali ne i kod majmuna. Specifični oftalmoskopski pregledi u kliničkim ispitivanjima memantina nisu otkrili nikakve promjene na očima.

Kod glodavaca je primijećena fosfolipidoza u plućnim makrofazima zbog nakupljanja memantina u lizosomima. Taj je učinak poznat i kod drugih djelatnih tvari s kationskim amfifilnim svojstvima. Moguća je povezanost između tog nakupljanja i vakuolizacije opažene u plućima. Taj je učinak primijećen samo pri primjeni visokih doza kod glodavaca. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Testiranjem memantina u standardnim pokusima nije primijećena genotoksičnost. Nije bilo dokaza ni o kakvoj kancerogenosti u ispitivanjima tijekom životnih ciklusa miševa i štakora. Memantin nije bio teratogen kod štakora i kunića, čak ni kod maternalno toksičnih doza, a nisu zamijećeni niti štetni učinci memantina na plodnost. Kod štakora je zabilježeno smanjenje rasta fetusa pri izloženosti dozama jednakim ili nešto višim od onih primijenjenih kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgre tableta za 5/10/15/20 mg filmom obložene tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete za 5/10/15/20 mg filmom obložene tablete

hipromeloza
polisorbat 80
makrogol 400
titanijev dioksid (E 171)

Dodatno kod 15 mg i 20 mg filmom obloženih tableta

željezov oksid, žuti i crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC-aluminijski blister

Blister pakiranje sadržava 28 tableta od čega 7 tableta od 5 mg, 7 tableta od 10 mg, 7 tableta od 15 mg i 7 tableta od 20 mg

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/880/013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04-12-2013

Datum posljednje obnove: 3. kolovoza 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske Agencije za lijekove

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

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodična izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilacijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg memantinklorida, što odgovara 8,31 mg memantina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete.
14 filmom obloženih tableta.
28 filmom obloženih tableta.
30 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Jednom dnevno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/880/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/002 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/003 42 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/004 50 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/005 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/006 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/007 100 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/008 112 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/014 14 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg memantinklorida, što odgovara 8,31 mg memantina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete.
14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
98 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Jednom dnevno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/880/016 14 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/13/880/017 28 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/13/880/018 56 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/13/880/019 98 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg memantinklorida, što odgovara 16,62 mg memantina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete.
14 filmom obložene tablete
28 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Jednom dnevno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/880/009 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/010 42 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/011 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/012 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/880/015 14 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg memantinklorida, što odgovara 16,62 mg memantina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete.
14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
98 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Jednom dnevno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/880/020 14 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/13/880/021 28 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/13/880/022 56 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/13/880/023 98 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN: NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 28 TABLETA – PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA - PLAN LIJEČENJA ZA 4 TJEDNA****1. NAZIV LIJEKA**

Memantin Accord 5 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 15 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg memantinklorida, što odgovara 4,15 mg memantina.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg memantinklorida, što odgovara 8,31 mg memantina.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg memantinklorida, što odgovara 12,46 mg memantina.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg memantinklorida, što odgovara 16,62 mg memantina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje za početak liječenja
Svako pakiranje s 28 filmom obloženih tableta za plan liječenja za 4 tjedna sadržava:
7 x Memantin Accord 5 mg
7 x Memantin Accord 10 mg
7 x Memantin Accord 15 mg
7 x Memantin Accord 20 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Jednom dnevno.

Za nastavak liječenja posavjetujte se sa svojim liječnikom.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/880/013 28 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Memantin Accord 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA ZA BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Memantin Accord 5 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 15 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

memantinklorid

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta. Memantin Accord 5 mg
7 filmom obloženih tableta. Memantin Accord 10 mg
7 filmom obloženih tableta. Memantin Accord 15 mg
7 filmom obloženih tableta. Memantin Accord 20 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedna tableta dnevno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Tjedan 1

Tjedan 2

Tjedan 3

Tjedan 4

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Memantin Accord 5 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 15 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete memantinklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek jer ona sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi?

1. Što je Memantin Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Memantin Accord
3. Kako uzimati Memantin Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Memantin Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Memantin Accord i za što se koristi

Kako djeluje Memantin Accord

Memantin Accord sadrži djelatnu tvar memantinklorid.

Memantin Accord se ubraja u skupinu lijekova poznatih kao lijekovi protiv demencije.

Gubitak pamćenja u Alzheimerovoj bolesti pripisuje se poremećaju prijenosa signala u mozgu. Mozak sadržava takozvane N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore koji su uključeni u prijenos živčanih signala važnih u učenju i pamćenju. Memantin Accord spada u skupinu lijekova poznatih kao antagonisti NMDA receptora. Memantin Accord djeluje na navedene NMDA receptore poboljšavajući prijenos živčanih signala i pamćenje.

Za što se Memantin Accord koristi

Memantin Accord se koristi za liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Memantin Accord

Nemojte uzimati Memantin Accord:

- ako ste alergični na memantinklorid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije početka uzimanja lijeka Memantin Accord

- ako u anamnezi imate epileptičke napadaje
- ako ste nedavno imali infarkt miokarda (srčani udar), ili ako bolujete od kongestivnog zatajenja srca ili nekontrolirane hipertenzije (povišeni krvni tlak).

U tim slučajevima liječenje mora biti pažljivo nadzirano, a liječnik treba redovito procjenjivati kliničku korist od uzimanja lijeka Memantin Accord.

Ako imate oštećenje bubrežne funkcije (probleme s bubrezima), liječnik treba pažljivo pratiti funkciju Vaših bubrega i ovisno o njoj prilagoditi dozu memantina, ako je to potrebno.

Trebalo bi izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji se zovu amantadin (za liječenje Parkinsonove bolesti), ketamin (tvar koja se obično koristi kao anestetik), dekstrometorfan (obično se koristi za liječenje kašlja) i ostalih antagonista NMDA.

Djeca i adolescenti

Memantin Accord se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Memantin Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, Memantin Accord može promijeniti učinak sljedećih lijekova, te će liječnik možda morati prilagoditi njihovu dozu:

amantadina, ketamina, dekstrometorfana
dantrolena, baklofena
cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina, nikotina
hidroklorotiazida (ili bilo koja kombinacija s hidroklorotiazidom)
antikolinergika (lijekovi koje se uglavnom koriste za liječenje poremećaja kretanja ili crijevnih grčeva)
antikonvulziva (lijekovi koji se koriste za sprječavanje i ublažavanje napadaja)
barbiturata (lijekovi koji se uglavnom koriste za uspavljivanje)
dopaminergičkih agonista (lijekovi kao što su L-dopa, bromokriptin),
neuroleptika (lijekovi koji se koriste za liječenje mentalnih poremećaja),
oralnih antikoagulanasa.

Ako dođete u bolnicu, obavijestite svog liječnika da uzimate Memantin Accord.

Uzimanje hrane i pića s lijekom Memantin Accord

Ako ste nedavno promijenili, ili namjeravate značajno promijeniti svoj način prehrane (npr. s normalne prehrane na strogu vegetarijansku prehranu), ili ako bolujete od stanja renalne tubularne acidoze (RTA – izrazito povećana količina tvari koje tvore kiseline u krvi zbog poremećaja rada bubrega (slaba funkcija bubrega)) ili teških infekcija mokraćnog trakta (struktura kroz koje prolazi mokraća), trebali bi obavijestiti svog liječnika jer će Vam liječnik možda morati prilagoditi dozu lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Trudnicama se ne preporučuje upotreba memantina.

Dojenje

Žene koje uzimaju Memantin Accord ne smiju dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vam reći dopušta li Vam bolest sigurno upravljanje vozilima i rad na strojevima. Memantin Accord također može promijeniti Vašu sposobnost reagiranja, što čini upravljanje vozilima i rad na strojevima neprikladnima.

Memantin Accord sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, molimo obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će Vas savjetovati.

3. Kako uzimati Memantin Accord

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Memantin Accord za odrasle i starije osobe je 20 mg jednom dnevno. Kako bi se smanjio rizik od nuspojava, ta doza se postiže postupno, pridržavajući se sljedeće sheme dnevnog liječenja:

1. tjedan	pola tablete od 10 mg
2. tjedan	jedna tableta od 10 mg
3. tjedan	jedna i pol tableta od 10 mg
4. tjedan i nadalje	dvije tablete od 10 mg jednom dnevno

Uobičajena početna doza iznosi pola tablete jedanput na dan (1 x 5 mg) tijekom prvog tjedna. Ova doza se povećava na jednu tabletu jedanput na dan (1 x 10 mg) u drugom tjednu te na jednu i pol tabletu jednom dnevno (1 x 15 mg) u trećem tjednu. Od četvrtog tjedna nadalje uobičajena doza je 2 tablete jedanput na dan (1 x 20 mg).

Doziranje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Ako imate oštećenu funkciju bubrega, liječnik će odlučiti o dozi koja odgovara Vašem stanju. U tom slučaju, liječnik treba u određenim razmacima nadzirati funkciju bubrega.

Primjena

Memantin Accord treba primjenjivati na usta jedanput na dan. Kako bi imali korist od ovog lijeka, trebate ga uzimati redovito svaki dan, u isto doba dana. Tablete treba progutati s malo vode. Tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja

Nastavite uzimati Memantin Accord onoliko dugo koliko od njega imate koristi. Liječnik treba redovito procjenjivati Vaše liječenje.

Ako uzmete više lijeka Memantin Accord nego što ste trebali

- Općenito, uzimanje previše lijeka Memantin Accord ne bi Vam trebalo naškoditi. Mogli bi Vam se javiti izraženiji simptomi opisani u dijelu 4. «Moguće nuspojave».
- Ako ste uzeli preveliku dozu lijeka Memantin Accord, javite se Vašem liječniku za savjet jer bi Vam mogla zatrebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Memantin Accord

- Ako ustanovite da ste zaboravili uzeti dozu lijeka Memantin Accord, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
 - Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- U slučaju daljnjih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

Općenito, opažene nuspojave su blage do umjerene.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

- glavobolja, pospanost, zatvor, povišene razine testa jetrene funkcije, omaglica, poremećaji ravnoteže, nedostatak zraka, visoki krvni tlak i preosjetljivost na lijek.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

- umor, gljivične infekcije, smetenost, halucinacije, povraćanje, poremećaj hoda, zatajenje srca i zgrušavanje venske krvi (tromboza/tromboembolija).

Vrlo rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba):

- napadaji

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka):

- upala gušterače, upala jetre i psihotične reakcije

Alzheimerova bolest se povezuje s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ovi su događaji prijavljivani kod bolesnika liječenih memantinom.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To podrazumijeva i sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava prijavljivanja navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Memantin Accord

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Memantin Accord se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskoj kutiji i blisteru nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Memantin Accord sadrži

- Djelatna tvar je memantinklorid. Svaka filmom obložena tableta sadržava 10 mg memantinklorida što odgovara 8,31 mg memantina.
- Pomoćne tvari su: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid kroskovidon i magnezijev stearat, sve u jezgri tablete; te hipromeloza, polisorbat 80, makrogol 400 i titanijev dioksid (E171), sve u ovojnici tablete.

Kako Memantin Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Memantin Accord filmom obložene tablete su bijele, duguljaste, obložene tablete, s razdjelnom crtom između utisnute oznake “MT” na jednoj strani te s razdjelnom crtom između utisnute oznake “10” na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Memantin Accord filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima s blisterima (PVC/PE/PVDC-aluminijski blister) 14 tableta, 28 tableta, 30 tableta, 42 tablete, 50 tableta, 56 tableta, 98 tableta, 100 tableta i 112 tableta. Memantin Accord filmom obložene tablete također su dostupne u perforiranim kalendarskim blisterima djeljivim na jedinične doze u veličinama pakiranja od 14x1, 28x1, 56x1 ili 98x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

Proizvođač

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

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

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

Uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske Agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete memantinklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek jer ona sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nisu navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi?

1. Što je Memantin Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Memantin Accord
3. Kako uzimati Memantin Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Memantin Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Memantin Accord i za što se koristi

Kako djeluje Memantin Accord

Memantin Accord sadrži djelatnu tvar memantinklorid.

Memantin Accord se ubraja u skupinu lijekova poznatih kao lijekovi protiv demencije.

Gubitak pamćenja u Alzheimerovoj bolesti pripisuje se poremećaju prijenosa signala u mozgu. Mozak sadržava takozvane N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore koji su uključeni u prijenos živčanih signala važnih u učenju i pamćenju. Memantin Accord spada u skupinu lijekova poznatih kao antagonisti NMDA receptora. Memantin Accord djeluje na navedene NMDA receptore poboljšavajući prijenos živčanih signala i pamćenje.

Za što se Memantin Accord koristi

Memantin Accord se koristi za liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Memantin Accord

Nemojte uzimati Memantin Accord:

- ako ste alergični na memantinklorid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije početka uzimanja lijeka Memantin Accord

- ako u anamnezi imate epileptičke napadaje
- ako ste nedavno imali infarkt miokarda (srčani udar), ili ako bolujete od kongestivnog zatajenja srca ili nekontrolirane hipertenzije (povišeni krvni tlak).

U tim slučajevima liječenje mora biti pažljivo nadzirano, a Vaš liječnik treba redovito procjenjivati kliničku korist od uzimanja lijeka Memantin Accord.

Ako imate oštećenje bubrežne funkcije (probleme s bubrezima), liječnik treba pažljivo pratiti funkciju Vaših bubrega i ovisno o njoj prilagoditi dozu memantina, ako je to potrebno.

Trebalo bi izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji se zovu amantadin (za liječenje Parkinsonove bolesti), ketamin (tvar koja se obično koristi kao anestetik), dekstrometorfan (obično se koristi za liječenje kašlja) i ostalih antagonista NMDA.

Djeca i adolescenti

Memantin Accord se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Memantin Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, Memantin Accord može promijeniti učinak sljedećih lijekova, te će liječnik možda morati prilagoditi njihovu dozu:

amantadina, ketamina, dekstrometorfana
dantrolena, baklofena
cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina, nikotina
hidroklorotiazida (ili bilo koja kombinacija s hidroklorotiazidom)
antikolinergika (lijekovi koje se uglavnom koriste za liječenje poremećaja kretanja ili crijevnih grčeva)
antikonvulziva (lijekovi koji se koriste za sprječavanje i ublažavanje napadaja)
barbiturata (lijekovi koji se uglavnom koriste za uspavljivanje)
dopaminergičkih agonista (lijekovi kao što su L-dopa, bromokriptin),
neuroleptika (lijekovi koji se koriste za liječenje mentalnih poremećaja),
oralnih antikoagulanasa.

Ako dođete u bolnicu, obavijestite svog liječnika da uzimate Memantin Accord.

Uzimanje hrane i pića s lijekom Memantin Accord

Ako ste nedavno promijenili, ili namjeravate značajno promijeniti svoj način prehrane (npr. s normalne prehrane na strogu vegetarijansku prehranu), ili ako bolujete od stanja renalne tubularne acidoze (RTA - izrazito povećana količina tvari koje tvore kiseline u krvi zbog poremećaja rada bubrega (slaba funkcija bubrega)) ili teških infekcija mokraćnog trakta (struktura kroz koje prolazi mokraća), trebali bi obavijestiti svog liječnika jer će Vam liječnik možda morati prilagoditi dozu lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Trudnicama se ne preporučuje upotreba memantina.

Dojenje

Žene koje uzimaju Memantin Accord ne smiju dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vam reći dopušta li Vam bolest sigurno upravljanje vozilima i rad na strojevima.

Memantin Accord također može promijeniti Vašu sposobnost reagiranja, što čini upravljanje vozilima i rad na strojevima neprikladnima.

Memantin Accord sadržava laktozu

Ovaj lijek sadržava laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, molimo obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će Vas savjetovati.

3. Kako uzimati Memantin Accord

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Memantin Accord za odrasle i starije osobe je 20 mg jednom dnevno. Kako bi se smanjio rizik od nuspojava, ta doza se postiže postupno, pridržavajući se sheme dnevnog liječenja. Za povećanje doze lijeka dostupne su i tablete drugih jačina.

Liječenje ćete započeti korištenjem Memantin Accord filmom obloženih tableta od 5 mg jedanput na dan. Ova doza će se povećavati za 5 mg tjedno dok se ne postigne preporučena doza (doza održavanja). Preporučena doza održavanja je 20 mg jednom dnevno, te se postiže na početku 4. tjedna.

Doziranje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Ako imate oštećenu funkciju bubrega, liječnik će odlučiti o dozi koja odgovara Vašem stanju. U tom slučaju, liječnik treba u određenim razmacima nadzirati funkciju bubrega.

Primjena

Memantin Accord treba primjenjivati na usta jedanput na dan. Kako bi imali korist od ovog lijeka, trebate ga uzimati redovito svaki dan, u isto doba dana. Tablete treba progutati s malo vode. Tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja

Nastavite uzimati Memantin Accord onoliko dugo koliko od njega imate koristi. Vaš liječnik treba redovito procjenjivati Vaše liječenje.

Ako uzmete više lijeka Memantin Accord nego što ste trebali

- Općenito, uzimanje previše lijeka Memantin Accord ne bi Vam trebalo naškoditi. Mogli bi Vam se javiti izraženiji simptomi opisani u dijelu 4. «Moguće nuspojave».
- Ako ste uzeli preveliku dozu lijeka Memantin Accord, javite se Vašem liječniku za savjet jer bi Vam mogla zatrebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Memantine Accord

- Ako ustanovite da ste zaboravili uzeti dozu lijeka Memantin Accord, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju daljnjih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga. Općenito, opažene nuspojave su blage do umjerene.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

- glavobolja, pospanost, zatvor, povišeni razine testa jetrene funkcije, omaglica, poremećaji ravnoteže, nedostatak zraka, visoki krvni tlak i preosjetljivost na lijek.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

- umor, gljivične infekcije, smetenost, halucinacije, povraćanje, poremećaj hoda, zatajenje srca i zgrušavanje venske krvi (tromboza/tromboembolija).

Vrlo rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba):

- napadaji

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka):

- upala gušterače, upala jetre i psihotične reakcije

Alzheimerova bolest se povezuje s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ovi su događaji prijavljivani kod bolesnika liječenih memantinom.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To podrazumijeva i sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava prijavljivanja navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Memantin Accord

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Memantin Accord se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskoj kutiji i blisteru nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Memantin Accord sadrži

- Djelatna tvar je memantinklorid. Svaka filmom obložena tableta sadržava 20 mg memantinklorida što odgovara 16,62 mg memantina.
- Pomoćne tvari su: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, krosповidon i magnezijev stearat, sve u jezgri tablete; te hipromeloza, polisorbit 80, makrogol 400, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E171), žuti željezov oksid (E172), sve u ovojnici tablete.

Kako Memantin Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Memantin Accord filmom obložene tablete su blijedocrvene do sivo-crvene, duguljaste, obložene tablete, s razdjelnom crtom između utisnute oznake 'MT' na jednoj strani te s razdjelnom crtom između utisnute oznake '20' na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Memantin Accord filmom obložene tablete su dostupne u pakiranjima s blisterima (PVC/PE/PVDC-aluminijski blister) od 14 tableta, 28 tableta, 42 tablete, 56 tableta i 98 tableta. Memantin Accord filmom obložene tablete također su dostupne u perforiranim kalendarskim blisterima djeljivim na jedinične doze u veličinama pakiranja od 14x1, 28x1, 56x1 ili 98x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

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

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

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

Uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske Agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Memantin Accord 5 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 15 mg filmom obložene tablete
Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek jer ona sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi?

1. Što je Memantin Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Memantin Accord
3. Kako uzimati Memantin Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Memantin Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Memantin Accord i za što se koristi

Kako djeluje Memantin Accord

Memantin Accord sadrži djelatnu tvar memantinklorid.

Memantin Accord se ubraja u skupinu lijekova poznatih kao lijekovi protiv demencije.

Gubitak pamćenja u Alzheimerovoj bolesti pripisuje se poremećaju prijenosa signala u mozgu. Mozak sadržava takozvane N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore koji su uključeni u prijenos živčanih signala važnih u učenju i pamćenju. Memantin Accord spada u skupinu lijekova poznatih kao antagonisti NMDA receptora. Memantin Accord djeluje na navedene NMDA receptore poboljšavajući prijenos živčanih signala i pamćenje.

Za što se Memantin Accord koristi

Memantin Accord se koristi za liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Memantin Accord

Nemojte uzimati Memantin Accord:

- ako ste alergični na memantinklorid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije početka uzimanja lijeka Memantin Accord

- ako u anamnezi imate epileptičke napadaje
- ako ste nedavno imali infarkt miokarda (srčani udar), ili ako bolujete od kongestivnog zatajenja srca ili nekontrolirane hipertenzije (povišeni krvni tlak).

U tim slučajevima liječenje mora biti pažljivo nadzirano, a Vaš liječnik treba redovito procjenjivati kliničku korist od uzimanja lijeka Memantin Accord.

Ako imate oštećenje bubrežne funkcije (probleme s bubrezima), liječnik treba pažljivo pratiti funkciju Vaših bubrega i ovisno o njoj prilagoditi dozu memantina, ako je to potrebno.

Trebalo bi izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji se zovu amantadin (za liječenje Parkinsonove bolesti), ketamin (tvar koja se obično koristi kao anestetik), dekstrometorfan (obično se koristi za liječenje kašlja) i ostalih antagonista NMDA.

Djeca i adolescenti

Memantin Accord se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Memantin Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, Memantin Accord može promijeniti učinak sljedećih lijekova, te će liječnik možda morati prilagoditi njihovu dozu:

amantadina, ketamina, dekstrometorfana
dantrolena, baklofena
cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina, nikotina
hidroklorotiazida (ili bilo koja kombinacija s hidroklorotiazidom)
antikolinergika (lijekovi koje se uglavnom koriste za liječenje poremećaja kretanja ili crijevnih grčeva)
antikonvulziva (lijekovi koji se koriste za sprječavanje i ublažavanje napadaja)
barbiturata (lijekovi koji se uglavnom koriste za uspavljivanje)
dopaminergičkih agonista (lijekovi kao što su L-dopa, bromokriptin)
neuroleptika (lijekovi koji se koriste za liječenje mentalnih poremećaja)
oralnih antikoagulanasa.

Ako dođete u bolnicu, obavijestite svog liječnika da uzimate Memantin Accord.

Uzimanje hrane i pića s lijekom Memantin Accord

Ako ste nedavno promijenili, ili namjeravate značajno promijeniti svoj način prehrane (npr. s normalne prehrane na strogu vegetarijansku prehranu), ili ako bolujete od stanja renalne tubularne acidoze (RTA – izrazito povećana količina tvari koje tvore kiseline u krvi zbog poremećaja rada bubrega (slaba funkcija bubrega)) ili teških infekcija mokraćnog trakta (struktura kroz koje prolazi mokraća), trebali bi obavijestiti svog liječnika jer će Vam liječnik možda morati prilagoditi dozu lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek

Trudnoća

Trudnicama se ne preporučuje upotreba memantina.

Dojenje

Žene koje uzimaju Memantin Accord ne smiju dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vam reći dopušta li Vam bolest sigurno upravljanje vozilima i rad na strojevima. Memantin Accord također može promijeniti Vašu sposobnost reagiranja, što čini upravljanje vozilima i rad na strojevima neprikladnima.

Memantin Accord sadržava laktozu

Ovaj lijek sadržava laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, molimo obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će Vas savjetovati.

3. Kako uzimati Memantin Accord

Pakovanje lijeka Memantin Accord za početak liječenja se treba koristiti samo na početku liječenja lijekom Memantin Accord.

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Preporučena doza za liječenje od 20 mg dnevno postiže se postupnim povećanjem doze lijeka Memantin Accord tijekom prva 3 tjedna liječenja. Shema liječenja je također opisana u pakovanju za uvođenje liječenja. Uzmite jednu tabletu jednom dnevno.

1. tjedan (1. – 7. dan):

Uzimajte jednu tabletu od 5 mg jednom dnevno (bijelu) tijekom 7 dana.

2. tjedan (8. – 14. dan):

Uzimajte jednu tabletu od 10 mg jednom dnevno (bijelu, s razdjelnom crtom) tijekom 7 dana.

3. tjedan (15. – 21. dan):

Uzimajte jednu tabletu od 15 mg jednom dnevno (narančastu do sivo-narančastu) tijekom 7 dana.

4. tjedan (22. – 28. dan):

Uzimajte jednu tabletu od 20 mg dnevno (blijedocrvenu do sivo-crvenu, s razdjelnom crtom) tijekom 7 dana.

1. tjedan	tableta od 5 mg
2. tjedan	tableta od 10 mg
3. tjedan	tableta od 15 mg
4. tjedan i nadalje	tableta od 20 mg jednom dnevno

Doza održavanja

Preporučena dnevna doza je 20 mg jedanput na dan.

Za nastavak liječenja posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Doziranje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Ako imate oštećenu funkciju bubrega, liječnik će odlučiti o dozi koja odgovara Vašem stanju. U tom slučaju, liječnik treba u određenim razmacima nadzirati funkciju bubrega.

Primjena

Memantin Accord treba primjenjivati na usta jedanput na dan. Kako bi imali korist od ovog lijeka, trebate ga uzimati redovito svaki dan, u isto doba dana. Tablete treba progutati s malo vode. Tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja

Nastavite uzimati Memantin Accord onoliko dugo koliko od njega imate koristi. Liječnik treba redovito procjenjivati Vaše liječenje.

Ako uzmete više lijeka Memantin Accord nego što ste trebali

- Općenito, uzimanje previše lijeka Memantin Accord ne bi Vam trebalo naškoditi. Mogli bi Vam se javiti izraženiji simptomi opisani u dijelu 4. «Moguće nuspojave».
- Ako ste uzeli preveliku dozu lijeka Memantin Accord, javite se Vašem liječniku za savjet, jer bi Vam mogla zatrebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Memantin Accord

- Ako ustanovite da ste zaboravili uzeti dozu lijeka Memantin Accord, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju daljnjih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

Općenito, opažene nuspojave su blage do umjerene.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

- glavobolja, pospanost, zatvor, povišeni razine testa jetrene funkcije, omaglica, poremećaji ravnoteže, nedostatak zraka, visoki krvni tlak i preosjetljivost na lijek.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

- umor, gljivične infekcije, smetenost, halucinacije, povraćanje, poremećaj hoda, zatajenje srca i zgrušavanje venske krvi (tromboza/tromboembolija).

Vrlo rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba):

- napadaji

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka):

- upala gušterače, upala jetre i psihotične reakcije

Alzheimerova bolest se povezuje s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ovi su događaji prijavljivani kod bolesnika liječenih memantinom.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To podrazumijeva i sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem **nacionalnog sustava prijavljivanja** navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Memantin Accord

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Memantin Accord se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskoj kutiji i blisteru nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako odložiti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Memantin Accord sadrži

- Djelatna tvar je memantinklorid. Jedna filmom obložena tableta sadržava 5/10/15/20 mg memantinklorida, što odgovara 4,15/8,31/12,46/16,62 mg memantina.
- Pomoćne tvari su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, krospovidon i magnezijev stearat sve u jezgri tablete; te hipromeloza, polisorbat 80, makrogol 400, titanijev dioksid (E171) i dodatno za Memantin Accord 15 mg i Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete žuti i crveni željezov oksid (E172), sve u ovojnici tablete.

Kako Memantin Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Memantin Accord 5 mg filmom obložene tablete su bijele, duguljaste, obložene tablete, s utisnutom oznakom 'MT' na jednoj strani i '5' na drugoj strani.

Memantin Accord 10 mg filmom obložene tablete su bijele, duguljaste, filmom obložene tablete, s razdjelnom crtom između utisnute oznake "MT" na jednoj strani i razdjelnom crtom između utisnute oznake "10" na drugoj strani. Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

Memantin Accord 15 mg filmom obložene tablete su narančaste do sivo-narančaste, duguljaste, obložene tablete, s utisnutom oznakom 'MT' na jednoj strani i '15' na drugoj strani.

Memantin Accord 20 mg filmom obložene tablete su blijedocrvene do sivo-crvene, duguljaste, obložene tablete, s razdjelnom crtom između utisnute oznake 'MT' na jednoj strani i razdjelnom oznakom između utisnute oznake '20' na drugoj strani. Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

Jedno pakiranje za početak liječenja sadržava 28 tableta u 4 blistera sa 7 Memantin Accord tableta od 5 mg, 7 Memantin Accord tableta od 10 mg, 7 Memantin Accord tableta od 15 mg i 7 Memantin Accord tableta od 20 mg.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

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

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

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

Uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske Agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.