

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 8,31 mg memantine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 183,13 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten.

Witte, langwerpige, filmomhulde tablet met een breukstreep en de opdruk "MT", met de breukstreep ertussen, aan de ene kant en "10", met de breukstreep ertussen, aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

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

#### *Volwassenen*

##### Dosistitratie

De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op ongewenste effecten te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken, op de volgende wijze:

##### Week 1 (dag 1-7):

De patiënt dient een halve 10 mg filmomhulde tablet (5 mg) per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

##### Week 2 (dag 8-14)

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

##### Week 3 (dag 15-21):

De patiënt dient anderhalve 10 mg filmomhulde tablet (15 mg) per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Vanaf week 4

De patiënt dient twee 10 mg filmomhulde tabletten (20 mg) per dag in te nemen.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering is 20 mg per dag.

*Ouderen*

Op basis van klinisch onderzoek is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag (twee tabletten van 10 mg eenmaal daags), zoals hierboven wordt beschreven.

*Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien deze dosering na 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

*Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Toediening van Memantine Accord bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt niet aanbevolen.

*Kinderen en adolescenten*

Wegens gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid wordt Memantine Accord bij kinderen onder 18 jaar nog onvoldoende zijn onderzocht, wordt het gebruik bij kinderen afgeraden

Wijze van toediening

Memantine Accord dient eenmaal daags te worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip. De filmomhulde tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze verbindingen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk Centraal Zenuwstelsel- CZS-gerelateerde) meer frequent of meer geprononceerd zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 "Eliminatie") kunnen noodzaken tot een zorgvuldige controle van de patiënt. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urineweg met *Proteus-bacteriën*.

In de meeste klinische onderzoeken zijn patiënten met een recent hartinfarct, niet-gecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie (NYHA III-IV) of ongecontroleerde hypertensie uitgesloten.

Tengevolge hiervan zijn er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar; patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

#### Hulpstoffen:

Memantine Accord bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

- De werkwijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen worden verminderd. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA-antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procainamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombine tijd of de INR zorgvuldig te volgen.

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

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde vrijwilligers werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen inhibitie van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over aan memantine blootgestelde zwangerschappen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Er werden geen nadelige effecten gezien in vruchtbaarheidsstudies in mannelijke en vrouwelijke dieren.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft memantine een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd grote voorzichtigheid in acht te nemen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar milde tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met memantine behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de memantine-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%).

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met memantine in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

##### Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar orgaansysteem, met de volgende omrekening: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	genesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak Soms Soms Niet bekend	Slaperigheid Verwardheid Hallucinaties <sup>1</sup> Psychotische reacties <sup>2</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Vaak Soms Zeer zelden	Duizeligheid Evenwichtsstoornissen Abnormale loop Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak Soms	Hypertensie Veneuze trombose/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoe

Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Obstipatie Braken Pancreatitis <sup>2</sup>
Lever- en galaandoeningen	Vaak Niet bekend	Verhoogde leverfunctietest Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Hoofdpijn Vermoeidheid

<sup>1</sup>Hallucinaties zijn met name gezien bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

<sup>2</sup>Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze voorvallen gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosis uit klinische studies en postmarketing ervaringen.

#### Symptomen

Bij meldingen van relatief hoge overdosering (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid en zwakte, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) of het gastro-intestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsels.

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

#### Behandeling

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige Anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijker aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, met name bij de NMDA receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt aan zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

#### Klinisch onderzoek

In een beslissende monotherapie studie bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. In de studie werden voordelen van memantine behandeling t.o.v. placebobehandeling aangetoond na 6 maanden (observed cases analyse voor clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; severe impairment battery (SIB):  $p=0,002$ ).

In een beslissende monotherapie memantine studie bij de behandeling van milde tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten geïncludeerd. Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) en CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) in week 24 last observation carried forward (LOCF). In een andere monotherapie studie bij milde tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op de primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score < 20) van de zes fase III, placebo-gecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapie studies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer zoveel placebo patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%,  $p<0,0001$ ).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100%.  $T_{max}$  ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

#### Distributie

Een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu$ mol) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

## Biotransformatie

Bij de mens is ongeveer 80% van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5-dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend <sup>14</sup>C-memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

## Eliminatie

Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd  $t_{1/2}$  van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring ( $Cl_{tot}$ ) op tot 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, waarbij een gedeelte van de totale nierklaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor van 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

## Lineariteit

Onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

## Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de  $k_i$ -waarde ( $k_i$  = inhibitieconstante) van memantine, die 0,5  $\mu$ mol is in de frontale cortex van de mens.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten alleen neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) na doseringen die leiden tot zeer hoge piekserumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering onder knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij matернаal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten



is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern tablet

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Crospovidon  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling tablet

Hypromellose  
Polysorbaat 80  
Macrogol 400  
Titaniumdioxide (E 171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakking. Er zijn verpakkingen verkrijgbaar met 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 en 112 tabletten.

Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten zijn ook verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in kalendervorm, in verpakkingen à 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1 of 98 x 1 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Spanje

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04-12-2013  
Datum van laatste verlenging: 3 augustus 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 295,18 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Lichtrode tot grijs-rode, langwerpige filmomhulde tabletten met een breukstreep en de opdruk "MT", met de breukstreep ertussen, aan de ene kant en "20", met de breukstreep ertussen, aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

#### *Volwassenen:*

##### Dosistitratie

De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op ongewenste effecten te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken, op de volgende wijze:

##### Week 1 (dag 1-7):

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

##### Week 2 (dag 8-14)

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

Week 3 (dag 15-21):

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

Vanaf week 4

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

Onderhoudsdosis

De aanbevolen onderhoudsdosering is 20 mg per dag.

*Ouderen*

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

*Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien deze dosering na 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

*Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Toediening van Memantine Accord wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

*Kinderen en adolescenten*

Wegens gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid wordt Memantine Accord bij kinderen onder 18 jaar nog onvoldoende zijn onderzocht, wordt het gebruik bij kinderen afgeraden

Wijze van toediening

Memantine Accord dient eenmaal daags te worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip. De filmomhulde tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze verbindingen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk Centraal Zenuwstelsel- CZS-gerelateerde) meer frequent of meer geprononceerd zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 "Eliminatie") kunnen noodzaken tot een zorgvuldige controle van de patiënt. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urineweg met *Proteus-bacteriën*.

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

Hulpstoffen: de filmomhulde tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie dienen niet te worden behandeld met dit geneesmiddel.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

- De werkwijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen worden verminderd. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA-antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombine tijd of de INR zorgvuldig te volgen.

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

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde vrijwilligers werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen inhibitie van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

#### **4.6 vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over aan memantine blootgestelde zwangerschappen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

## Vruchtbaarheid

Er werden geen nadelige effecten gezien in vruchtbaarheidsstudies in mannelijke en vrouwelijke dieren.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft memantine een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd grote voorzichtigheid in acht te nemen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar milde tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met memantine behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de memantine-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%).

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met memantine in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

#### Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar orgaansysteem, met de volgende omrekening: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak Soms Soms Niet bekend	Slaperigheid Verwardheid Hallucinaties <sup>1</sup> Psychotische reacties <sup>2</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Vaak Soms Zeer zelden	Duizeligheid Evenwichtsstoornissen Abnormale loop Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak Soms	Hypertensie Veneuze trombose/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas-	Vaak	Dyspnoe

en mediastinumaandoeningen		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Obstipatie Braken Pancreatitis <sup>2</sup>
Lever- en galaandoeningen	Vaak Niet bekend	Verhoogde leverfunctietest Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Hoofdpijn Vermoeidheid

<sup>1</sup>Hallucinaties zijn met name gezien bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.  
<sup>2</sup>Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze voorvallen gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosis uit klinische studies en postmarketing ervaringen.

#### Symptomen

Bij meldingen van relatief hoge overdosering (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid en zwakte, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) of het gastro-intestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsels.

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

#### Behandeling

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige Anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijker aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, met name bij de NMDA receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt aan zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

#### Klinisch onderzoek

In een beslissende monotherapie studie bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. In de studie werden voordelen van memantine behandeling t.o.v. placebobehandeling aangetoond na 6 maanden (observed cases analyse voor clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; severe impairment battery (SIB):  $p=0,002$ ).

In een beslissende monotherapie memantine studie bij de behandeling van milde tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten geïncludeerd. Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer 's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) en CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) in week 24 last observation carried forward (LOCF). In een andere monotherapie studie bij milde tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op de primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score  $< 20$ ) van de zes fase III, placebo-gecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapie studies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer zoveel placebo patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%,  $p<0,0001$ ).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100%.  $T_{max}$  ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

#### Distributie

Een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu\text{mol}$ ) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof



(CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

### Biotransformatie

Bij de mens is ongeveer 80% van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5-dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend <sup>14</sup>C-memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

### Eliminatie

Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd  $t_{1/2}$  van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring ( $Cl_{tot}$ ) op tot 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, waarbij een gedeelte van de totale nierklaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor van 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

### Lineariteit

Onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de  $k_i$ -waarde ( $k_i$  = inhibitieconstante) van memantine, die 0,5  $\mu$ mol is in de frontale cortex van de mens.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten alleen neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) na doseringen die leiden tot zeer hoge piekserumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering onder knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij maternaal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern tablet

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Crospovidon  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling tablet

Hypromellose  
Polysorbaat 80  
Macrogol 400  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide geel en rood (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakkingen. Er zijn verpakkingen verkrijgbaar met 14, 28, 42, 56 en 98 tabletten.

Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten zijn ook verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in kalendervorm, in verpakkingen à 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1 of 98 x 1 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning 04-12-2013  
Datum van laatste verlenging: 3 augustus 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 5 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 15 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 4,15 mg memantine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 73,80 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 8,31 mg memantine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 183,13 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 12,46 mg memantine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 221,39 mg lactose (als monohydraat).

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

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 295,18 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten.

De 5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige filmomhulde tabletten met de opdruk "MT" op de ene zijde en "5" op de andere zijde.

De 10 mg filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige, filmomhulde tabletten met een breukstreep en de opdruk "MT", met de breukstreep ertussen, aan de ene kant en "10", met de breukstreep ertussen, aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De 15 mg filmomhulde tabletten zijn oranje tot grijs-oranje, langwerpige filmomhulde tabletten met de opdruk "MT" op de ene zijde en "15" op de andere zijde.

De 20 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode tot grijs-rode, langwerpige filmomhulde tabletten met een breukstreep en de opdruk "MT", met de breukstreep ertussen, aan de ene kant en "20", met de breukstreep ertussen, aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

## Dosering

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

### *Volwassenen*

#### Dosistitratie

De aanbevolen startdosis is 5 mg per dag dat stapsgewijs verhoogd wordt in de eerste 4 weken van behandeling waarbij de aanbevolen onderhoudsdosering als volgt wordt bereikt:

#### Week 1 (dag 1-7)

De patiënt dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 5 mg (wit) per dag in te nemen.

#### Week 2 (dag 8-14)

De patiënt dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 10 mg (wit met breukstreep) per dag in te nemen.

#### Week 3 (dag 15-21)

De patiënt dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 15 mg (oranje tot grijs-oranje) per dag in te nemen.

#### Week 4 (dag 22-28)

De patiënt dient gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet (lichtrood tot grijs-rood met breukstreep) per dag in te nemen.

### Onderhoudsdosering

#### *Ouderen*

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

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien deze dosering na 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Toediening van Memantine Accord wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

#### *Kinderen en adolescenten*

Wegens gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid wordt Memantine Accord bij kinderen onder 18 jaar nog onvoldoende zijn onderzocht, wordt het gebruik bij kinderen afgeraden

#### Wijze van toediening

Memantine Accord dient eenmaal daags te worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip. De filmomhulde tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze verbindingen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk Centraal Zenuwstelsel- CZS-gerelateerde) meer frequent of meer geprononceerd zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 “Eliminatie”) kunnen noodzaken tot een zorgvuldige controle van de patiënt. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urineweg met *Proteus-bacteriën*.

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

#### Hulpstoffen

Memantine Accord bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

- De werkingswijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen worden verminderd. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA-antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.

- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombine tijd of de INR zorgvuldig te volgen.

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

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde vrijwilligers werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen inhibitie van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over aan memantine blootgestelde zwangerschappen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Er werden geen nadelige effecten gezien in vruchtbaarheidsstudies in mannelijke en vrouwelijke dieren.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft memantine een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd grote voorzichtigheid in acht te nemen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar milde tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met memantine behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de memantine-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%).

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met memantine in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

#### Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar orgaansysteem, met de volgende omrekening: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak Soms Soms Niet bekend	Slaperigheid Verwardheid Hallucinaties <sup>1</sup> Psychotische reacties <sup>2</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Vaak Soms Zeer zelden	Evenwichtsstoornissen Abnormale loop Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak Soms	Hypertensie Veneuze trombose/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak Soms Onbekend	Obstipatie Braken Pancreatitis <sup>2</sup>
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietest
	Niet bekend	Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak  Soms	Hoofdpijn  Vermoeidheid

<sup>1</sup>Hallucinaties zijn met name gezien bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

<sup>2</sup>Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze voorvallen gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosis uit klinische studies en postmarketing ervaringen.



## Symptomen

Bij meldingen van relatief hoge overdosering (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid en zwakte, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) of het gastrointestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsels.

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

## Behandeling

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige Anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijker aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, met name bij de NMDA receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt aan zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

## Klinisch onderzoek

In een beslissende monotherapie studie bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. In de studie werden voordelen van memantine behandeling t.o.v. placebobehandeling aangetoond na 6 maanden (observed cases analyse voor clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; severe impairment battery (SIB):  $p=0,002$ ).

In een beslissende monotherapie memantine studie bij de behandeling van milde tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten geïncludeerd.

Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer 's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) en CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) in week 24 last observation carried forward (LOCF). In een andere monotherapie studie bij milde tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op de primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score < 20) van de zes fase III, placebo-gecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapie studies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer zoveel placebo patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%,  $p<0,0001$ ).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100%.  $T_{max}$  ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

### Distributie

Een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu\text{mol}$ ) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

### Biotransformatie

Bij de mens is ongeveer 80% van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5-dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend  $^{14}\text{C}$ -memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

### Eliminatie

Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd  $t_{1/2}$  van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring ( $Cl_{tot}$ ) op tot 170 ml/min/1,73  $\text{m}^2$ , waarbij een gedeelte van de totale nierklaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor van 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

### Lineariteit

Onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de  $k_i$ -waarde ( $k_i$  = inhibitieconstante) van memantine, die 0,5  $\mu\text{mol}$  is in de frontale cortex van de mens.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten alleen neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) na doseringen die leiden tot zeer hoge pieksersumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering onder knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij matернаal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern 5, 10, 15, 20 mg filmomhulde tablet

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Crospovidon  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling 5, 10, 15 en 20 mg filmomhulde tablet

Hypromellose  
Polysorbaat 80  
Macrogol 400  
Titaniumdioxide (E171)

#### Toevoeging voor 15 mg en 20 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide geel en rood (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakking

Blisterverpakking à 28 tabletten met 7 tabletten van 5 mg, 7 tabletten van 10 mg, 7 tabletten van 15 mg en 7 tabletten van 20 mg.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/880/013

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning 04-12-2013

Datum van laatste verlenging: 3 augustus 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 8,31 mg memantine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tabletten**

14 x 1 tabletten

28 x 1 tabletten

56 x 1 tabletten

98 x 1 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Eenmaal daags.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Memantine Accord 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN VOOR TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 8.31 mg memantine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tabletten**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
42 filmomhulde tabletten  
50 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten  
112 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Eenmaal daags.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Memantine Accord 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN VOOR TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tabletten**

14 x 1 tabletten

28 x 1 tabletten

56 x 1 tabletten

98 x 1 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Eenmaal daags.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Memantine Accord 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN VOOR TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 16.62 mg memantine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tabletten**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
42 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Eenmaal daags.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/880/009 28 filmomhulde tabletten  
EU/1/13/880/010 42 filmomhulde tabletten  
EU/1/13/880/011 56 filmomhulde tabletten  
EU/1/13/880/012 98 filmomhulde tabletten  
EU/1/13/880/015 14 filmomhulde tabletten

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Memantine Accord 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN VOOR TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **DOOS VOOR 28 TABLETTEN – VERPAKKING VOOR HET BEGIN VAN DE BEHANDELING – BEHANDELINGSSCHEMA VOOR 4 WEKEN**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 5 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 15 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 4.15 mg memantine.  
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 8.31 mg memantine.  
Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 12.46 mg memantine.  
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 16.62 mg memantine.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Verpakking voor het begin van de behandeling  
Elke verpakking met 28 filmomhulde tabletten voor een behandelingsschema van 4 weken bevat:  
7 x Memantine Accord 5 mg  
7 x Memantine Accord 10 mg  
7 x Memantine Accord 15 mg  
7 x Memantine Accord 20 mg

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Eenmaal daags.

Voor de voortzetting van de behandeling dient u uw arts te raadplegen.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/880/013 28 filmomhulde tabletten

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
BINNENDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 5 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 15 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

memantinehydrochloride

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten, Memantine Accord 5 mg  
7 filmomhulde tabletten, Memantine Accord 10 mg  
7 filmomhulde tabletten, Memantine Accord 15 mg  
7 filmomhulde tabletten, Memantine Accord 20 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Eén tablet per dag.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

Week 1

Week 2

Week 3

Week 4

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN VOOR TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Memantine Accord 5 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 15 mg filmomhulde tabletten  
Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten  
memantinehydrochloride

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten** memantinehydrochloride

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. .

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Memantine Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Memantine Accord niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Memantine Accord?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Memantine Accord?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Memantine Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Hoe werkt Memantine Accord**

Memantine Accord bevat de werkzame stof memantine.hydrochloride.

Memantine Accord behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementie-middelen. Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Memantine Accord behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Memantine Accord werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

##### **Waarvoor wordt Memantine Accord gebruikt**

Memantine Accord wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

#### **2. Wanneer mag u Memantine Accord niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- als u een voorgeschiedenis heeft van epileptische aanvallen
- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) heeft gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Memantine Accord regelmatig door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis (nieraandoening) lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Het gelijktijdige gebruik van dit geneesmiddel met amantadine (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson), ketamine (een middel dat algemeen wordt gebruikt als narcosemiddel), dextromethorfan (algemeen gebruikt voor de behandeling van hoest) en andere NMDA-antagonisten moet worden vermeden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Memantine Accord wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Memantine Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Memantine Accord, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

amantadine, ketamine, dextromethorfan  
dantroleen, baclofen  
cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine  
hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)  
anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)  
anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)  
barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)  
dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)  
neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)  
orale anticoagulantia

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Memantine Accord inneemt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet) of als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege nierfunctiestoornissen (slechte nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg (urineuitscheidingsstelsel), omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### *Zwangerschap*

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

#### *Borstvoeding*

Vrouwen die Memantine Accord innemen, dienen geen borstvoeding geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of machines veilig kunt bedienen.

Memantine Accord kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

### **Memantine Accord bevat lactose**

Dit geneesmiddel bevat lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal u advies geven.

### **3. Hoe gebruikt u Memantine Accord?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Dosering

De aanbevolen dosering van Memantine Accord voor volwassenen en oudere mensen is 20 mg, eenmaal daags. Om het risico van bijwerkingen te verkleinen wordt deze dosis geleidelijk opgebouwd volgens het weergegeven dagelijkse behandelingsschema.

week 1	een halve tablet van 10 mg
week 2	een tablet van 10 mg
week 3	anderhalve tablet van 10 mg
week 4 en daarna	twiefilmomhulde tabletten van 10 mg eenmaal daags

De gebruikelijke aanvangsdosis is éénmaal per dag een halve tablet (1 x 5 mg) in de eerste week. Dit wordt verhoogd tot een tablet eenmaal daags (1 x 10 mg) in de tweede week en tot 1½ tablet eenmaal daags (1 x 15 mg) in de derde week. Vanaf de vierde week is de gebruikelijke dosering 2 filmomhulde tabletten eenmaal daags (1 x 20 mg).

#### Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

#### Toediening

Memantine Accord dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u defilmomhulde tabletten regelmatig, elke dag te nemen op dezelfde tijd van de dag. Defilmomhulde tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. Defilmomhulde tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

#### Duur van de behandeling

U kunt Memantine Accord innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

#### **Hebt u te veel van dit middel ingenomen?**

- Over het algemeen heeft het innemen van te veel Memantine Accord geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- Als u een grote overdosis Memantine Accord heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Memantine Accord in te nemen, wacht u en neemt u uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u verdere vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

*Vaak (komen voor bij 1 op de 10 mensen):*

- hoofdpijn, slaperigheid, obstipatie, verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

*Soms (komen voor bij 1 op de 100 mensen):*

- vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklontering in de aderen (trombose/tromboembolie)

*Zeer zelden (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):*

- stuip trekkingen.

*Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)*

- Ontsteking van de alveesklier, leverontsteking en psychotische reacties

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u Memantine Accord?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

#### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

##### **Wat bevat Memantine Accord**

Het werkzame bestanddeel is memantine hydrochloride. Elke tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride wat overeenkomt met 8,31 mg memantine.



De andere bestanddelen zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, crospovidon en magnesiumstearaat (alles in de kern van de tablet), hypromellose, polysorbaat 80, macrogol 400, titaniumdioxide (E 171) (alles in de omhulling van de tablet).

**Hoe ziet Memantine Accord eruit en wat is de inhoud van de verpakking:**

Memantine filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige, filmomhulde tablet met een breukstreep en de opdruk "MT", met de breukstreep ertussen, aan de ene kant en "10", met de breukstreep ertussen, aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Memantine Accord filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen (PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakkingen) van 14 tabletten, 28 tabletten, 30 tabletten, 42 tabletten, 50 tabletten, 56 tabletten, 98 tabletten, 100 tabletten en 112 tabletten. Memantine Accord filmomhulde tabletten zijn ook verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in kalendervorm, in verpakkingen à 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1 of 98 x 1 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

**Fabrikant**

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit product is verkrijgbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

## Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten memantinehydrochloride

### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen Misschien hebt u hem later weer nodig.
- u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Memantine Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Memantine Accord niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Memantine Accord?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Memantine Accord?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### 1. Wat is Memantine Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

#### Hoe werkt Memantine Accord

Memantine Accord bevat de werkzame stof memantine.hydrochloride.

Memantine Accord behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementie-middelen.

Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-METHYL-d-ASPARTAAT (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Memantine Accord behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Memantine Accord werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

#### Waarvoor wordt Memantine Accord gebruikt

Memantine Accord wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

### 2. Wanneer mag u Memantine Accord niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

#### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

#### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u een voorgeschiedenis heeft van epileptische aanvallen
- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) heeft gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Memantine Accord regelmatig door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als amantadine (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson), ketamine (een stof die algemeen gebruikt wordt als narcosemiddel), dextromethorfan (algemeen gebruikt tegen hoest) en andere NMDA-antagonisten dient te worden vermeden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Memantine Accord wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Memantine Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Memantine Accord, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

amantadine, ketamine, dextromethorfan  
dantroleen, baclofen  
cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine  
hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)  
anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)  
anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)  
barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)  
dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)  
neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)  
orale anticoagulantia

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Memantine Accord inneemt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet) of als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege een gestoorde nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg (urineuitscheidingsstelsel), omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### *Zwangerschap*

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

#### *Borstvoeding*

Vrouwen die Memantine Accord innemen, dienen geen borstvoeding geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of machines veilig kunt bedienen. Memantine Accord kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

### **Memantine Accord bevat lactose**

Dit geneesmiddel bevat lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal u advies geven.

### **3. Hoe gebruikt u Memantine Accord?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Dosering

De aanbevolen dosering van Memantine Accord voor volwassenen en oudere mensen is 20 mg, eenmaal daags. Om het risico van bijwerkingen te verkleinen wordt deze dosis geleidelijk opgebouwd volgens het weergegeven dagelijkse behandelingsschema. Voor het opbouwen van de dosering zijn andere tabletsterkten verkrijgbaar.

In het begin van de behandeling begint u met Memantine Accord 5 mg filmomhulde tabletten eenmaal daags. Dit wordt wekelijks verhoogd met 5 mg totdat de aanbevolen onderhoudsdosering is bereikt. De aanbevolen onderhoudsdosering is eenmaal daags 20 mg, wat in het begin van de vierde week wordt bereikt.

#### Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

#### Toediening

Memantine Accord dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op dezelfde tijd van de dag. De tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. De tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

#### Duur van de behandeling

U kunt Memantine Accord innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

#### **Hebt u te veel van dit middel ingenomen?**

- Over het algemeen heeft het innemen van te veel Memantine Accord geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- Als u een grote overdosis Memantine Accord heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Memantine Accord in te nemen, wacht u en neemt u uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u verdere vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

*Vaak (komen voor bij 1 op de 10 mensen):*

- hoofdpijn, slaperigheid, obstipatie, verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

*Soms (komen voor bij 1 op de 100 mensen):*

- vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklontering in de aderen (trombose/tromboembolie)

*Zeer zelden (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):*

- stuip trekkingen.

*Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens):*

- Ontsteking van de alvleesklier, leverontsteking en psychotische reacties

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u Memantine Accord?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Wat bevat Memantine Accord**

- Het werkzame bestanddeel is memantine hydrochloride. Elke tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride wat overeenkomt met 16,62 mg memantine.
- De andere bestanddelen zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, crospovidon en magnesiumstearaat (alles in de kern van de tablet), hypromellose, polysorbaat 80, macrogol 400, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172) (alles in de omhulling van de tablet).

### **Hoe ziet Memantine Accord er uit en wat is de inhoud van de verpakking:**

Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode tot grijs-rode, langwerpige filmomhulde tabletten met een breukstreep en de opdruk "MT", met de breukstreep ertussen, aan de ene kant en "20", met de breukstreep ertussen, aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Memantine Accord filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen (PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakkingen) van 14 tabletten, 28 tabletten, 42 tabletten, 56 tabletten en 98 tabletten.

Memantine Accord filmomhulde tabletten zijn ook verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in kalendervorm, in verpakkingen à 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1 of 98 x 1 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

#### **Fabrikant**

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

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

### **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Memantine Accord 5 mg filmomhulde tabletten**  
**Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten**  
**Memantine Accord 15 mg filmomhulde tabletten**  
**Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten**  
memantinehydrochloride

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Memantine Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Memantine Accord niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Memantine Accord?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Memantine Accord?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Memantine Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Hoe werkt Memantine Accord**

Memantine Accord bevat de werkzame stof memantine.hydrochloride.

Memantine Accord behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementie-middelen.

Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-Methyl-D-Aspartaat (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Memantine Accord behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Memantine Accord werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

**Waarvoor wordt Memantine Accord gebruikt**

Memantine Accord wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

**2. Wanneer mag u Memantine Accord niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u een voorgeschiedenis heeft van epileptische aanvallen
- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) heeft gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Memantine Accord regelmatig door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als amantadine (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson), ketamine (een stof die algemeen gebruikt wordt als narcosemiddel), dextromethorfan (algemeen gebruikt tegen hoest) en andere NMDA-antagonisten dient te worden vermeden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Memantine Accord wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Memantine Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Memantine Accord, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

amantadine, ketamine, dextromethorfan  
dantroleen, baclofen  
cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine  
hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)  
anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)  
anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)  
barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)  
dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)  
neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)  
orale anticoagulantia

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Memantine Accord inneemt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet) of als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege een gestoorde nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg (urineuitscheidingsstelsel), omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### *Zwangerschap*

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

#### *Borstvoeding*

Vrouwen die Memantine Accord innemen, dienen geen borstvoeding geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of machines veilig kunt bedienen. Memantine Accord kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.



### **Memantine Accord bevat lactose**

Dit geneesmiddel bevat lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal u advies geven.

### **3. Hoe gebruikt u Memantine Accord?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Dosering

De aanbevolen dosering van Memantine Accord wordt geleidelijk opgebouwd in de eerste 3 weken van de behandeling. Het behandelingsschema wordt ook aangegeven op de startverpakking. Gebruik eenmaal daags een tablet..

Week 1 (dag 1-7):

Neem een 5 mg tablet eenmaal daags (wit) gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14):

Neem een 10 mg tablet eenmaal daags (wit, met breukstreep) gedurende 7 dagen.

Week 3 (dag 15-21):

Neem een 15 mg tablet eenmaal daags (oranje tot grijs-oranje) gedurende 7 dagen.

Week 4 (dag 22-28):

Neem een 20 mg tablet eenmaal daags (lichtrood tot grijs-rood, met breukstreep) gedurende 7 dagen.

week 1	5 mg tablet
week 2	10 mg tablet
week 3	15 mg tablet
week 4 en daarna	20 mg tabletten eenmaal daags

#### Onderhoudsdosering

De aanbevolen dosering van Memantine Accord is 20 mg, eenmaal daags. Raadpleeg voor het vervolgen van de behandeling uw arts.

#### Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

#### Toediening

Memantine Accord dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op dezelfde tijd van de dag. De tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. De tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

#### Duur van de behandeling

U kunt Memantine Accord innemen zolang u hier baat bij heeft en geen last krijgt van onaanvaardbare bijwerkingen. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

#### **Hebt u te veel van dit middel ingenomen?**

- Over het algemeen heeft het innemen van te veel Memantine Accord geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".

- Als u een grote overdosis Memantine Accord heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Memantine Accord in te nemen, wacht u en neemt u uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u verdere vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

*Vaak (komen voor bij 1 op de 10 mensen):*

- hoofdpijn, slaperigheid, obstipatie, verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

*Soms (komen voor bij 1 op de 100 mensen):*

- vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklontering in de aderen (trombose/tromboembolie)

*Zeer zelden (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):*

- stuip trekkingen.

*Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens):*

- Ontsteking van de alveesklier, leverontsteking en psychotische reacties
- De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u Memantine Accord?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.>

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Wat bevat Memantine Accord

Het werkzame bestanddeel is memantinehydrochloride. Elke filmomhulde tablet bevat 5/10/15/20 mg memantine hydrochloride wat overeenkomt met 4,15/8,31/12,46/16,62 mg memantine.

De andere bestanddelen zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, crospovidon en magnesiumstearaat (alles in de kern van de tablet), hypromellose, polysorbaat 80, macrogol 400, titaniumdioxide (E171) en daarnaast voor Memantine Accord 15 mg en Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten ijzeroxide geel en rood (E172) (alles in de omhulling van de tablet).

### Hoe ziet Memantine Accord eruit en wat is de inhoud van de verpakking:

Memantine Accord 5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige filmomhulde tabletten met de opdruk "MT" op de ene zijde en "5" op de andere zijde.

Memantine Accord 10 mg filmomhulde tabletten witte, langwerpige, filmomhulde tabletten met een breukstreep en de opdruk "MT", met de breukstreep ertussen, aan de ene kant en "10", met de breukstreep ertussen, aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses..

Memantine Accord 15 mg filmomhulde tabletten zijn oranje tot grijs-oranje, langwerpige filmomhulde tabletten met de opdruk "MT" op de ene zijde en "15" op de andere zijde.

Memantine Accord 20 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode tot grijs-rode, langwerpige filmomhulde tabletten met een breukstreep en de opdruk "MT", met de breukstreep ertussen, aan de ene kant en "20", met de breukstreep ertussen, aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Een behandelingsstartverpakking bevat 28 tabletten in 4 doordrukstips met 7 tabletten Memantine Accord 5 mg, 7 tabletten Memantine Accord 10 mg, 7 tabletten Memantine Accord 15 mg en 7 tabletten Memantine Accord 20 mg.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

#### Fabrikant

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

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

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>