**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 10 mg tabletter, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid, tilsvarende 8,31 mg memantin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 83,13 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjert
Hvit avlang filmdrasjert tablett med delestrek og "MT" inngravert og delt av delestreken og "10" inngravert og delt av delestreken på den andre siden.
Tablettene kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens inntak av det medisinske produktet. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. Toleranse og dosering av memantin bør vurderes regelmessig, og helst innen tre måneder etter behandlingsstart. Klinisk nytte og hvordan pasienten tåler behandlingen bør vurderes regelmessig i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer. Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge terapeutisk effekt kan sees og pasienten tåler memantinbehandlingen. Seponering bør vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt eller hvis pasienten ikke lenger tåler behandlingen.

*Voksne*
Dosetitrering
Den maksimale daglige dose er 20 mg per dag. Risikoen for uønskede virkninger reduseres ved å gradvis øke dosen med 5 mg per uke i de første tre ukene opp til vedlikeholdsdosenivå på følgende måte:

Uke 1 (dag 1-7):
Pasienten bør ta en halv 10 mg filmdrasjert tablett (5 mg) daglig i 7 dager.

Uke 2 (dag 8-14):
Pasienten bør ta én 10 mg filmdrasjert tablett (10 mg) daglig i 7 dager.

Uke 3 (dag 15-21):
Pasienten bør ta én og en halv 10 mg filmdrasjert tablett (15 mg) daglig i 7 dager.

Fra uke 4 og fremover:
Pasienten bør ta to 10 mg filmdrasjerte tabletter (20 mg) daglig.

Vedlikeholdsdose
Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

*Eldre*
På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig (to 10 mg tabletter én gang om dagen) som beskrevet ovenfor.

*Nedsatt nyrefunksjon*
Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min) bør daglig dose være 10 mg. Hvis godt tolerert etter minst 7 dagers behandling kan dosen økes til 20 mg/dag i henhold til vanlig opptitreringsplan. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5-29 ml/min) bør daglig dose være 10 mg per dag.

*Nedsatt leverfunksjon*
Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er det ikke nødvendig med dosejustering. Det finnes ikke data om bruk av memantin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Administrasjon av Memantin Accord anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

*Barn og ungdom*
Memantin Accord er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data om sikkerhet og effekt.

<u>Administrasjonsmåte</u>

Memantin Accord bør administreres en gang om dagen, og bør tas på samme tid hver dag.De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfall eller pasienter som er predisponert for epilepsi.

Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller dekstrometorfan bør unngås. Disse substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til det sentrale nervesystemet (CNS)) kan derfor forekomme oftere eller være mer uttalte (se også pkt. 4.5).

Enkelte faktorer som kan øke pH-verdien i urin (se avsnitt 5.2 "Eliminasjon"), kan gjøre det nødvendig med nøye overvåking av pasienten. Disse faktorene inkluderer drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler. Urin-pH kan også bli økt ved tilstander av renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske utprøvingene ble pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA III-IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk ekskludert. På grunn av dette finnes det bare begrensede data, og pasienter med disse tilstandene bør overvåkes nøye.

Hjelpestoffer
Memantin Accord inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av de farmakologiske effektene og virkningsmekanismen til memantin, kan følgende interaksjoner forekomme:

- Virkningsmekanismen tilsier at effektene av L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forsterkes av samtidig behandling med NMDA-antagonister som f.eks. memantin. Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med de spasmolytiske stoffene dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og det kan være nødvendig med en dosejustering.
- Samtidig bruk av memantin og amantadin bør unngås på grunn av risiko for farmakotoksisk psykose. Begge substansene er kjemisk relaterte NMDA-antagonister. Det samme kan gjelde for ketamin og dekstrometorfan (se også pkt.4.4). Det finnes én publisert rapport om en mulig risiko også for kombinasjonen memantin og fenytoin.
- Andre virkestoffer som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin og nikotin som bruker det samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan også muligens interagere med memantin og innebære en mulig risiko for økte plasmanivåer.
- Det er mulig at serumnivået av hydroklortiazid (HCT) reduseres når memantin administreres sammen med HCT eller kombinasjonpreparater med HCT.
- Etter markedsføring er det rapportert enkelttilfeller av økt ”International Normalized Ratio” (INR) hos pasienter som samtidig er behandlet med warfarin. Selv om det ikke er sett noen årsakssammenheng, anbefales nøye monitorering av protrombintid eller INR for pasienter som samtidig behandles med orale antikoagulantia.

I enkeltdose farmakokinetikk (PK)-studier hos unge friske personer ble det ikke observert relevante virkestoff-virkestoff interaksjoner av memantin med glyburid/metformin eller donepezil.

I en klinisk studie med unge friske frivillige ble det ikke sett relevant effekt av memantin på farmakokinetikken til galantamin.

Memantin hemmet ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin som inneholdt monooksygenase, epoksid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data for memantin når det gjelder eksponering under graviditet. Dyrestudier indikerer en mulig redusert intrauterin vekst ved eksponeringsnivå, som er identisk eller noe høyere enn human eksponering (se pkt. 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Memantin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om memantin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke påvist bivirkninger av memantin i ikke-kliniske studier på mannlig og kvinnelig fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan memantin påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner i lett til moderat grad, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme.

## 4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1,784 pasienter behandlet med memantin og 1,595 pasienter behandlet med placebo, var forekomst av bivirkninger med memantin den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i memantin-gruppen enn i placebogruppen var svimmelhet (henholdsvis 6,3 % vs. 5,6 %), hodepine (5,2 % vs. 3,9 %), forstoppelse (4,6 % vs. 2,6 %), søvnighet (3,4 % vs. 2,2 %) og hypertensjon (4,1 % vs. 2,8 %.

Følgende bivirkninger, listet i tabellen, er observert i kliniske studier med memantin, og etter at produktet ble markedsført. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell
Bivirkninger er rangert etter organklasse. Følgende inndeling er brukt: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥ 1/1,000 til <1/100), sjeldne (≥1/10,000 til <1/1,000), svært sjeldne (< 1/10,000), ikke kjent (kan ikke beregnes fra tilgjengelige data).

| Organklassesystem | Frekvens | Bivirkninger |
|---|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Mindre vanlige | Soppinfeksjoner |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Vanlige | Overfølsomhet for legemidlet |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Mindre vanlige<br>Ikke kjent | Somnolens<br>Forvirring<br>Hallusinasjoner[1]<br>Psykotiske reaksjoner[2] |
| Nevrologiske sykdommer | Vanlige<br>Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Svært sjeldne | Svimmelhet<br>Balansesykdommer<br>Unormal gange<br>Anfall |
| Hjertesykdommer | Mindre vanlige | Hjertesvikt |
| Karsykdommer | Vanlige<br>Mindre vanlige | Hypertensjon<br>Venetrombose/tromboembolisme |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Vanlige | Dyspné |
| Gastrointestinale sykdommer | Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Ikke kjent | Forstoppelse<br>Oppkast<br>Pankreatitt[2] |
| Sykdommer i lever og galleveier | Vanlige<br>Ikke kjent | Forhøyede leverfunksjonsverdier<br>Hepatitt |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige<br>Mindre vanlige | Hodepine<br>Tretthet |

[1] Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.
[2] Enkelttilfeller rapportert etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alzheimers sykdom er blitt forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Etter markedsføring er slike hendelser rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

### 4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdose fra kliniske studier og etter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoser (henholdsvis 200 mg og 105 mg/dag i 3 dager), har vært forbundet med enten bare tretthet, svakhet og/eller diare eller ingen symptomer. Ved overdoser på mindre enn 140 mg eller ukjent dose har pasientene hatt symptomer fra sentralnervesystemet (forvirring, søvnighet, somnolens, svimmelhet, agitasjon, aggresjon, hallusinasjoner og unormal gange) og/eller mage-tarmbesvær (oppkast og diaré).

Ved den høyeste rapporterte overdosen har pasienten overlevd oralt inntak av 2000 mg memantin med symptomer fra sentralnervesystemet (koma i 10 dager og senere dobbeltsyn og agitasjon). Pasienten ble behandlet symptomatisk og med plasmaferese. Pasienten kom seg uten varige mén.

I et annet tilfelle med stor overdose overlevde også pasienten og ble restituert. Pasienten hadde fått 400 mg memantin oralt. Pasienten fikk symptomer fra sentralnervesystemet som rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampetendens, somnolens, stupor og bevisstløshet.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk ved overdose. Det finnes ikke antidot mot forgiftning eller overdose. Standard prosedyrer for å fjerne virkestoffet, f.eks. mageskylling, aktivt kull (for å hindre potensiell enterohepatisk resirkulasjon), surgjøring av urinen og forsert diurese bør benyttes etter behov.

Ved tegn og symptomer på generell overstimulering av sentralnervesystemet (CNS), bør en vurdere symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot demens, ATC-kode: N06DX01.

Det er i økende grad bevis for at svikt i glutamaterg neurotransmisjon, særlig ved NMDA-reseptorer, bidrar til både symptomatikk og sykdomsutvikling i neurodegenerativ demens.

Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. Den modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til nevronal dysfunksjon.

Kliniske studier

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (”mini mental state examination” (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (observed Cases Analysis for the clinician’s interview based impression of change (CIBIC-Plus):

p=0,025; ”Alzheimer’s disease cooperative study – activeties of daily living (ADCS-ADLsev): p=0,003; severe impairment battery (SIB): p=0,002).

En pivotal monoterapistudie med memantin i behandling av mild til moderat Alzheimers sykdom (MMSE totalskår ved baseline på 10-22) inkluderte 403 pasienter. Memantinbehandlede pasienter viste en statistisk signifikant bedre effekt enn placebobehandlede pasienter på de primære endepunktene: Alzheimer’s disease assessment scale (ADAS-cog) (p=0.003) og CIBIC-plus (p=0.004) ved uke 24 last observation carried forward (LOCF). I en annen monoterapistudie ved mild til moderat Alzheimers sykdom ble 470 pasienter randomisert (MMSE totalskår ved baseline på 11-23). I den på forhånddefinerte primære analysen ble statistisk signifikans ikke nådd for de primære effektendepunktene ved uke 24.

En metanalyse av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (MMSE totalskår < 20) fra seks fase III, placebokontrollerte, 6-måneders studier (inkludert monoterapistudier og studier med pasienter på en stabil dose acetylkolinesterasehemmere) viste at det var en statistisk signifikant effekt i favør av memantinbehandling på de kognitive, globale og funksjonelle domenene. Hos pasienter med samtidig forverring i alle tre domener viste resultatene en statistisk signifikant effekt av memantin i å forhindre forverring. Dobbelt så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21 % vs. 11 %, p<0.0001).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Memantin har en absolutt biotilgjengelighet på rundt 100 %. $t_{max}$ er mellom 3 og 8 timer. Det finnes ingen indikasjoner på at mat påvirker absorpsjonen av memantin.

Distribusjon

Daglige doser på 20 mg fører til steady-state plasmakonsentrasjoner av memantin fra 70 til 150 ng/ml (0,5 –1 µmol) med store interindividuelle variasjoner. Når det ble gitt daglige doser på 5 til 30 mg, ble det beregnet en gjennomsnittlig cerebrospinalvæske (CSF)/serum-ratio på 0,52. Distribusjonsvolumet er omkring 10 l/kg. Cirka 45 % av memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

I menneskekroppen finnes ca. 80 % av sirkulerende memantinrelatert materiale som modersubstansen. Hovedmetabolitter i mennesket er N-3,5-dimetyl-gludantan, en isomerisk blanding av 4- og 6-hydroksy-memantin, og 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av disse metabolittene viser NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalysert metabolisme er vist *in vitro.*
I en studie der $^{14}C$-memantin ble gitt oralt, ble gjennomsnittlig 84 % av dosen gjenvunnet innen 20 dager, og mer enn 99 % ble utskilt renalt.

Eliminasjon

Memantin elimineres på en monoeksponensiell måte med en terminal $t_{½}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige med normal nyrefunksjon er total clearance ($Cl_{tot}$) på inntil 170 ml/min/1,73 $m^2$, og deler av total renal clearance oppnås ved tubulær sekresjon.

Renal håndtering innebærer også tubulær reabsorpsjon, muligens mediert av katione transportproteiner. Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7 til 9 (se pkt. 4.4). Alkalisk urin kan være et resultat av drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler.

Linearitet

Studier hos frivillige har vist lineær farmakokinetikk i doseområdet fra 10 til 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en memantindose på 20 mg per dag tilsvarer CSF nivåene $k_i$-verdien ($k_i$ = inhibisjonskonstant) til memantin, som er 0,5 µmol i fremre hjernebark hos mennesker.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I korttidsstudier i rotter har memantin, som andre NMDA-antagonister, fremkalt neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-lesjoner) bare etter doser som fører til svært høye peak serumkonsentrasjoner. Ataksi og andre prekliniske tegn har forekommet forut for vakuolisering og nekrose. Siden virkningene ikke har blitt observert i langtidsstudier verken hos gnagere eller ikke-gnagere, er den kliniske relevansen av disse funnene ukjent.

Okulære endringer ble observert inkonsistent i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos gnagere og hunder, men ikke hos aper. Spesifikke oftalmoskopiske undersøkelser i kliniske studier med memantin har ikke vist okulære endringer.

Det ble observert fosfolipidose i pulmonære makrofager pga. opphopning av memantin i lysosomer hos gnagere. Denne virkningen er kjent fra andre virkestoffer med katione, amfifile egenskaper. Det kan være en mulig sammenheng mellom denne akkumulasjonen og vakuoliseringen som er observert i lunger. Denne virkningen ble bare observert ved høye doser i gnagere. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Det har ikke blitt observert gentoksisitet etter testing av memantin i standardtester. Det foreligger ingen bevis på karsinogenitet i livstidsstudier hos mus og rotter. Memantin var ikke teratogent i rotter og kaniner, selv ved maternalt toksiske doser, og det ble ikke funnet skadelige virkninger av memantin på fertilitet. Hos rotter ble det funnet redusert fostervekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Silika, kolloidal vannfri
Krospovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Polysorbat 80
Makrogol 400
Titandioksid (E 171)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC-aluminiumblister.
Det finnes pakningsstørrelser med 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 og 112 tabletter.
Memantin Accord 10 mg tabletter finnes også i perforerte kalenderblisterpakninger med enhetsdoser i pakningsstørrelser på 14x1, 28x1, 56x1 eller 98x1 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04-12-2013
Dato for siste fornyelse: 3. august 2018

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 20 mg tabletter, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid, tilsvarende 16,62 mg memantin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 295,18 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte
Blekrøde til grå-røde, avlange, filmdrasjerte tabletter med delestrek, med "MT" inngravert på den ene siden og delt av delestreken og "20" inngravert og delt av delestreken på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens inntak av det medisinske produktet. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. Toleranse og dosering av memantin bør vurderes regelmessig, og helst innen tre måneder etter behandlingsstart. Klinisk nytte og hvordan pasienten tåler behandlingen bør vurderes regelmessig i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer. Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge terapeutisk effekt kan sees og pasienten tåler memantinbehandlingen. Seponering bør vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt eller hvis pasienten ikke lenger tåler behandlingen.

*Voksne*
Dosetitrering
Den maksimale daglige dose er 20 mg per dag. Risikoen for uønskede virkninger reduseres ved å gradvis øke dosen med 5 mg per uke i de første tre ukene på følgende måte. For opp-titrering er andre tablettstyrker tilgjengelig.

Uke 1 (dag 1-7):
Pasienten bør ta én 5 mg filmdrasjert tablett per dag i syv dager.

Uke 2 (dag 8-14):
Pasienten bør ta én 10 mg filmdrasjert tablett per dag i syv dager.

Uke 3 (dag 15-21):
Pasienten bør ta én 15 mg filmdrasjert tablett per dag i syv dager.

Fra uke 4 og fremover:
Pasienten bør ta én 20 mg filmdrasjert tablett per dag.

Vedlikeholdsdose
Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

*Eldre*
På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig som beskrevet ovenfor.

*Nedsatt nyrefunksjon*
Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min) bør daglig dose være 10 mg. Hvis godt tolerert etter minst 7 dagers behandling kan dosen økes til 20 mg/dag i henhold til vanlig opptitreringsplan. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5-29 ml/min) bør daglig dose være 10 mg per dag.

*Nedsatt leverfunksjon*
Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er det ikke nødvendig med dosejustering. Det finnes ikke data om bruk av memantin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Administrasjon av Memantin Accord anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

*Barn og ungdom*
Memantin Accord er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Memantin Accord bør administreres en gang om dagen, og bør tas på samme tid hver dag.De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfall eller pasienter som er predisponert for epilepsi.

Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller dekstrometorfan bør unngås. Disse substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til det sentrale nervesystemet (CNS)) kan derfor forekomme oftere eller være mer uttalte (se også pkt. 4.5).

Enkelte faktorer som kan øke pH-verdien i urin (se avsnitt 5.2 "Eliminasjon"), kan gjøre det nødvendig med nøye overvåking av pasienten. Disse faktorene inkluderer drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler. Urin-pH kan også bli økt ved tilstander av renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske utprøvingene ble pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA III-IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk ekskludert. På grunn av dette finnes det bare begrensede data, og pasienter med disse tilstandene bør overvåkes nøye.

Hjelpestoffer
Memantin Accord inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av de farmakologiske effektene og virkningsmekanismen til memantin, kan følgende interaksjoner forekomme:

- Virkningsmekanismen tilsier at effektene av L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forsterkes av samtidig behandling med NMDA-antagonister som f.eks. memantin. Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med de spasmolytiske stoffene dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og det kan være nødvendig med en dosejustering.
- Samtidig bruk av memantin og amantadin bør unngås på grunn av risiko for farmakotoksisk psykose. Begge substansene er kjemisk relaterte NMDA-antagonister. Det samme kan gjelde for ketamin og dekstrometorfan (se også pkt.4.4). Det finnes én publisert rapport om en mulig risiko også for kombinasjonen memantin og fenytoin.
- Andre virkestoffer som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin og nikotin som bruker det samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan også muligens interagere med memantin og innebære en mulig risiko for økte plasmanivåer.
- Det er mulig at serumnivået av hydroklortiazid (HCT) reduseres når memantin administreres sammen med HCT eller kombinasjonpreparater med HCT.
- Etter markedsføring er det rapportert enkelttilfeller av økt ”International Normalized Ratio” (INR) hos pasienter som samtidig er behandlet med warfarin. Selv om det ikke er sett noen årsakssammenheng, anbefales nøye monitorering av protrombintid eller INR for pasienter som samtidig behandles med orale antikoagulantia.

I enkeltdose farmakokinetikk (PK)-studier hos unge friske personer ble det ikke observert relevante virkestoff-virkestoff interaksjoner av memantin med glyburid/metformin eller donepezil.

I en klinisk studie med unge friske frivillige ble det ikke sett relevant effekt av memantin på farmakokinetikken til galantamin.

Memantin hemmet ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin som inneholdt monooksygenase, epoksid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data for memantin når det gjelder eksponering under graviditet. Dyrestudier indikerer en mulig redusert intrauterin vekst ved eksponeringsnivå, som er identisk eller noe høyere enn human eksponering (se pkt. 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Memantin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om memantin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke påvist bivirkninger av memantin i ikke-kliniske studier på mannlig og kvinnelig fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan memantin påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner i lett til moderat grad, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme.

## 4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1,784 pasienter behandlet med memantin og 1,595 pasienter behandlet med placebo, var forekomst av bivirkninger med memantin den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i memantin-gruppen enn i placebogruppen var svimmelhet (henholdsvis 6,3 % vs. 5,6 %), hodepine (5,2 % vs. 3,9 %), forstoppelse (4,6 % vs. 2,6 %), søvnighet (3,4 % vs. 2,.2 %) og hypertensjon (4,1 % vs. 2,8 %.

Følgende bivirkninger, listet i tabellen, er observert i kliniske studier med memantin, og etter at produktet ble markedsført. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningerstabell
Bivirkninger er rangert etter organklasse. Følgende inndeling er brukt: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥ 1/1,000 til <1/100), sjeldne (≥1/10,000 til <1/1,000), svært sjeldne (< 1/10,000), ikke kjent (kan ikke beregnes fra tilgjengelige data).

| Organklassesystem | Frekvens | Bivirkninger |
|---|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Mindre vanlige | Soppinfeksjoner |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Vanlige | Overfølsomhet for legemidlet |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Mindre vanlige<br>Ikke kjent | Somnolens<br>Forvirring<br>Hallusinasjoner[1]<br>Psykotiske reaksjoner[2] |
| Nevrologiske sykdommer | Vanlige<br>Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Svært sjeldne | Svimmelhet<br>Balansesykdommer<br>Unormal gange<br>Anfall |
| Hjertesykdommer | Mindre vanlige | Hjertesvikt |
| Karsykdommer | Vanlige<br>Mindre vanlige | Hypertensjon<br>Venetrombose/tromboembolisme |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Vanlige | Dyspné |
| Gastrointestinale sykdommer | Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Ikke kjent | Forstoppelse<br>Oppkast<br>Pankreatitt[2] |
| Sykdommer i lever og galleveier | Vanlige<br>Ikke kjent | Forhøyede leverfunksjonsverdier<br>Hepatitt |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige<br>Mindre vanlige | Hodepine<br>Tretthet |

[1] Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.
[2] Enkelttilfeller rapportert etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alzheimers sykdom er blitt forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Etter markedsføring er slike hendelser rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

### 4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdose fra kliniske studier og etter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoser (henholdsvis 200 mg og 105 mg/dag i 3 dager), har vært forbundet med enten bare tretthet, svakhet og/eller diare eller ingen symptomer. Ved overdoser på mindre enn 140 mg eller ukjent dose har pasientene hatt symptomer fra sentralnervesystemet (forvirring, søvnighet, somnolens, svimmelhet, agitasjon, aggresjon, hallusinasjoner og unormal gange) og/eller mage-tarmbesvær (oppkast og diare).

Ved den høyeste rapporterte overdosen har pasienten overlevd oralt inntak av 2000 mg memantin med symptomer fra sentralnervesystemet (koma i 10 dager og senere dobbeltsyn og agitasjon). Pasienten ble behandlet symptomatisk og med plasmaferese. Pasienten kom seg uten varige mén.

I et annet tilfelle med stor overdose overlevde også pasienten og ble restituert. Pasienten hadde fått 400 mg memantin oralt. Pasienten fikk symptomer fra sentralnervesystemet som rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampetendens, somnolens, stupor og bevisstløshet.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk ved overdose. Det finnes ikke antidot mot forgiftning eller overdose. Standard prosedyrer for å fjerne virkestoffet, f.eks.mageskylling, aktivt kull (for å hindre potensiell enterohepatisk resirkulasjon), surgjøring av urinen og forsert diurese bør benyttes etter behov.

Ved tegn og symptomer på generell overstimulering av sentralnervesystemet (CNS), bør en vurdere symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot demens, ATC-kode: N06DX01.

Det er i økende grad bevis for at svikt i glutamaterg neurotransmisjon, særlig ved NMDA-reseptorer, bidrar til både symptomatikk og sykdomsutvikling i neurodegenerativ demens.
Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. Den modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til nevronal dysfunksjon.

Kliniske studier

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (”mini mental state examination” (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (observed Cases Analysis for the clinician’s interview based impression of change (CIBIC-Plus): p=0,025; ”Alzheimer’s disease cooperative study – activeties of daily living (ADCS-ADLsev): p=0,003; severe impairment battery (SIB): p=0,002).

En pivotal monoterapistudie med memantin i behandling av mild til moderat Alzheimers sykdom (MMSE totalskår ved baseline på 10-22) inkluderte 403 pasienter. Memantinbehandlede pasienter viste en statistisk signifikant bedre effekt enn placebobehandlede pasienter på de primære endepunktene: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) (p=0.003) og CIBIC-plus (p=0.004) ved uke 24 last observation carried forward (LOCF). I en annen monoterapistudie ved mild til moderat Alzheimers sykdom ble 470 pasienter randomisert (MMSE totalskår ved baseline på 11-23). I den på forhånddefinerte primære analysen ble statistisk signifikans ikke nådd for de primære effektendepunktene ved uke 24.

En metanalyse av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (MMSE totalskår < 20) fra seks fase III, placebokontrollerte, 6-måneders studier (inkludert monoterapistudier og studier med pasienter på en stabil dose acetylkolinesterasehemmere) viste at det var en statistisk signifikant effekt i favør av memantinbehandling på de kognitive, globale og funksjonelle domenene. Hos pasienter med samtidig forverring i alle tre domener viste resultatene en statistisk signifikant effekt av memantin i å forhindre forverring. Dobbelt så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21 % vs. 11 %, p<0.0001).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Memantin har en absolutt biotilgjengelighet på rundt 100 %. $t_{max}$ er mellom 3 og 8 timer. Det finnes ingen indikasjoner på at mat påvirker absorpsjonen av memantin.

Distribusjon

Daglige doser på 20 mg fører til steady-state plasmakonsentrasjoner av memantin fra 70 til 150 ng/ml (0,5 –1 µmol) med store interindividuelle variasjoner. Når det ble gitt daglige doser på 5 til 30 mg, ble det beregnet en gjennomsnittlig cerebrospinalvæske (CSF)/serum-ratio på 0,52. Distribusjonsvolumet er omkring 10 l/kg. Cirka 45 % av memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

I menneskekroppen finnes ca. 80 % av sirkulerende memantinrelatert materiale som modersubstansen. Hovedmetabolitter i mennesket er N-3,5-dimetyl-gludantan, en isomerisk blanding av 4- og 6-hydroksy-memantin, og 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av disse metabolittene viser NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalysert metabolisme er vist *in vitro.*

I en studie der $^{14}C$-memantin ble gitt oralt, ble gjennomsnittlig 84 % av dosen gjenvunnet innen 20 dager, og mer enn 99 % ble utskilt renalt.

Eliminasjon

Memantin elimineres på en monoeksponensiell måte med en terminal $t_{½}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige med normal nyrefunksjon er total clearance ($Cl_{tot}$) på inntil 170 ml/min/1,73 $m^2$, og deler av total renal clearance oppnås ved tubulær sekresjon.

Renal håndtering innebærer også tubulær reabsorpsjon, muligens mediert av katione transportproteiner. Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7 til 9 (se pkt. 4.4). Alkalisk urin kan være et resultat av drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler.

Linearitet

Studier hos frivillige har vist lineær farmakokinetikk i doseområdet fra 10 til 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en memantindose på 20 mg per dag tilsvarer CSF nivåene $k_i$-verdien ($k_i$ = inhibisjonskonstant) til memantin, som er 0,5 µmol i fremre hjernebark hos mennesker.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I korttidsstudier i rotter har memantin, som andre NMDA-antagonister, fremkalt neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-lesjoner) bare etter doser som fører til svært høye peak serumkonsentrasjoner. Ataksi og andre prekliniske tegn har forekommet forut for vakuolisering og nekrose. Siden virkningene ikke har blitt observert i langtidsstudier verken hos gnagere eller ikke-gnagere, er den kliniske relevansen av disse funnene ukjent.

Okulære endringer ble observert inkonsistent i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos gnagere og hunder, men ikke hos aper. Spesifikke oftalmoskopiske undersøkelser i kliniske studier med memantin har ikke vist okulære endringer.

Det ble observert fosfolipidose i pulmonære makrofager pga. opphopning av memantin i lysosomer hos gnagere. Denne virkningen er kjent fra andre virkemidler med katione, amfifile egenskaper. Det kan være en mulig sammenheng mellom denne akkumulasjonen og vakuoliseringen som er observert i lunger. Denne virkningen ble bare observert ved høye doser i gnagere. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Det har ikke blitt observert gentoksisitet etter testing av memantin i standardtester. Det foreligger ingen bevis på karsinogenitet i livstidsstudier hos mus og rotter. Memantin var ikke teratogent i rotter og kaniner, selv ved maternalt toksiske doser, og det ble ikke funnet skadelige virkninger av memantin på fertilitet. Hos rotter ble det funnet redusert fostervekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Silika, kolloidal vannfri
Krospovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Polysorbat 80
Macrogol 400
Titandioksid (E 171)
Jernoksid gul og rød (E 172)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC-aluminiumblister.
Det finnes pakningsstørrelser med 14, 28, 42**,** 56**,** og 98 tabletter.
Memantin Accord 20 mg tabletter finnes også i perforerte kalenderblisterpakninger med enhetsdoser i pakningsstørrelser på 14x1, 28x1, 56x1 eller 98x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04-12-2013
Dato for siste fornyelse: 3. august 2018

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) http://www.ema.europa.eu/

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 5 mg tabletter, filmdrasjert
Memantin Accord 10 mg tabletter, filmdrasjert
Memantin Accord 15 mg tabletter, filmdrasjert
Memantin Accord 20 mg tabletter, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg memantinhydroklorid tilsvarende 4,15 mg memantin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 73,80 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 183,13 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg memantinhydroklorid tilsvarende 12,46 mg memantin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 221,39 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 295,18 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.
De filmdrasjerte tablettene på 5 mg er hvite, avlange, filmdrasjerte med "MT" inngravert på den ene siden, og "5" inngravert på den andre siden.

De filmdrasjerte tablettene på 10 mg er hvite, avlange, filmdrasjerte med delestrek og "MT" inngravert på den ene siden og delt av delestreken og "10" inngravert og delt av delestreken på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

De filmdrasjerte tablettene på 15 mg er oransje til grå-oransje, avlange, filmdrasjerte, med "MT" inngravert på den ene siden, og "15" inngravert på den andre siden.

De filmdrasjerte tablettene på 20 mg er blekrøde til grå-røde, avlange, med "MT" inngravert på den ene siden og delt av delestreken og "20" inngravert og delt av delestreken på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens inntak av det medisinske produktet. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. Toleranse og dosering av memantin bør vurderes regelmessig, og helst innen tre måneder etter behandlingsstart. Klinisk nytte og hvordan pasienten tåler behandlingen bør vurderes regelmessig i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer. Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge terapeutisk effekt kan sees og pasienten tåler memantinbehandlingen. Seponering bør vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt eller hvis pasienten ikke lenger tåler behandlingen.

Memantin Accord bør administreres én gang per dag, og bør tas til samme tid hver dag. De filmdrasjerte tablettene kan tas uavhengig av måltider.

*Voksne*
Dosetitrering
Anbefalt startdose er 5 mg per dag, med trinnvis økning i løpet av de 4 første ukene av behandlingen, frem til følgende anbefalte vedlikeholdsdose nås:

Uke 1 (dag 1-7):
Pasienten bør ta en 5 mg filmdrasjert tablett per dag (hvit) i 7 dager.

Uke 2 (dag 8-14):
Pasienten bør ta en 10 mg filmdrasjert tablett per dag (hvit med delestrek) i 7 dager.

Uke 3 (dag 15-21)
Pasienten bør ta en 15 mg filmdrasjert tablett per dag (oransje til grå-oransje) i 7 dager.

Uke 4 (dag 22-28)
Pasienten bør ta en 20 mg filmdrasjert tablett per dag (blekrød til grå-rød med delestrek).

Vedlikeholdsdose
Anbefalte vedlikeholdsdose er 20 mg per dag.

*Eldre*
På grunnlag av kliniske studier er den anbefalte dosen for pasienter over 65 år 20 mg daglig (20 mg tablett én gang om dagen) som beskrevet ovenfor.

*Nedsatt nyrefunksjon*
Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min) bør daglig dose være 10 mg. Hvis godt tolerert etter minst 7 dagers behandling kan dosen økes til 20 mg/dag i henhold til vanlig opptitreringsplan. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5-29 ml/min) bør daglig dose være 10 mg per dag.

*Nedsatt leverfunksjon*
Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er det ikke nødvendig med dosejustering. Det finnes ikke data om bruk av memantin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Administrasjon av Memantin Accord anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

*Barn og ungdom*
Memantin Accord er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Memantin Accord bør administreres en gang om dagen, og bør tas på samme tid hver dag. De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfall eller pasienter som er predisponert for epilepsi.

Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller dekstrometorfan bør unngås. Disse substansene virker på det samme reseptorsystemet som memantin, og bivirkninger (i hovedsak relatert til det sentrale nervesystemet (CNS)) kan derfor forekomme oftere eller være mer uttalte (se også pkt. 4.5).

Enkelte faktorer som kan øke pH-verdien i urin (se avsnitt 5.2 "Eliminasjon"), kan gjøre det nødvendig med nøye overvåking av pasienten. Disse faktorene inkluderer drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler. Urin-pH kan også bli økt ved tilstander av renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske utprøvingene ble pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA III-IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk ekskludert. På grunn av dette finnes det bare begrensede data, og pasienter med disse tilstandene bør overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Memantin Accord inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av de farmakologiske effektene og virkningsmekanismen til memantin, kan følgende interaksjoner forekomme:

- Virkningsmekanismen tilsier at effektene av L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forsterkes av samtidig behandling med NMDA-antagonister som f.eks. memantin. Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med de spasmolytiske stoffene dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og det kan være nødvendig med en dosejustering.
- Samtidig bruk av memantin og amantadin bør unngås på grunn av risiko for farmakotoksisk psykose. Begge substansene er kjemisk relaterte NMDA-antagonister. Det samme kan gjelde for ketamin og dekstrometorfan (se også pkt.4.4). Det finnes én publisert rapport om en mulig risiko også for kombinasjonen memantin og fenytoin.
- Andre virkestoffer som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin og nikotin som bruker det samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan også muligens interagere med memantin og innebære en mulig risiko for økte plasmanivåer.
- Det er mulig at serumnivået av hydroklortiazid (HCT) reduseres når memantin administreres sammen med HCT eller kombinasjonpreparater med HCT.

- Etter markedsføring er det rapportert enkelttilfeller av økt ”International Normalized Ratio” (INR) hos pasienter som samtidig er behandlet med warfarin. Selv om det ikke er sett noen årsakssammenheng, anbefales nøye monitorering av protrombintid eller INR for pasienter som samtidig behandles med orale antikoagulantia.

I enkeltdose farmakokinetikk (PK)-studier hos unge friske personer ble det ikke observert relevante virkestoff-virkestoff interaksjoner av memantin med glyburid/metformin eller donepezil.

I en klinisk studie med unge friske frivillige ble det ikke sett relevant effekt av memantin på farmakokinetikken til galantamin.
Memantin hemmet ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin som inneholdt monooksygenase, epoksid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data for memantin når det gjelder eksponering under graviditet. Dyrestudier indikerer en mulig redusert intrauterin vekst ved eksponeringsnivå som er identisk eller noe høyere enn human eksponering (se pkt. 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Memantin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om memantin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke påvist bivirkninger av memantin i ikke-kliniske studier på mannlig og kvinnelig fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan memantin påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner i lett til moderat grad, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme.

## 4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1,784 pasienter behandlet med memantin og 1,595 pasienter behandlet med placebo, var forekomst av bivirkninger med memantin den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i memantin-gruppen enn i placebogruppen var svimmelhet (henholdsvis 6,3 % vs. 5,6 %), hodepine (5,2 % vs. 3,9 %), forstoppelse (4,6 % vs. 2,6 %), søvnighet (3,4 % vs. 2,2 %) og hypertensjon (4,1 % vs. 2,8 %.

Følgende bivirkninger, listet i tabellen, er observert i kliniske studier med memantin, og etter at produktet ble markedsført. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell
Bivirkninger er rangert etter organklasse. Følgende inndeling er brukt: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥ 1/1,000 til <1/100), sjeldne (≥1/10,000 til <1/1,000), svært sjeldne (< 1/10,000), ikke kjent (kan ikke beregnes fra tilgjengelige data).

| Organklassesystem | Frekvens | Bivirkninger |
|---|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Mindre vanlige | Soppinfeksjoner |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Vanlige | Overfølsomhet for legemidlet |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Mindre vanlige<br>Ikke kjent | Somnolens<br>Forvirring<br>Hallusinasjoner[1]<br>Psykotiske reaksjoner[2] |
| Nevrologiske sykdommer | Vanlige<br>Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Svært sjeldne | Svimmelhet<br>Balansesykdommer<br>Unormal gange<br>Anfall |
| Hjertesykdommer | Mindre vanlige | Hjertesvikt |
| Karsykdommer | Vanlige<br>Mindre vanlige | Hypertensjon<br>Venetrombose/tromboembolisme |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Vanlige | Dyspné |
| Gastrointestinale sykdommer | Vanlige<br>Mindre vanlige<br>Ikke kjent | Forstoppelse<br>Oppkast<br>Pankreatitt[2] |
| Sykdommer i lever og galleveier | Vanlige<br>Ikke kjent | Forhøyede leverfunksjonsverdier<br>Hepatitt |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige<br>Mindre vanlige | Hodepine<br>Tretthet |

[1] Hallusinasjoner er stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.
[2] Enkelttilfeller rapportert etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alzheimers sykdom er blitt forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Etter markedsføring er slike hendelser rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

## 4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdose fra kliniske studier og etter markedsføring.

*Symptomer:* Relativt store overdoser (henholdsvis 200 mg og 105 mg/dag i 3 dager), har vært forbundet med enten bare tretthet, svakhet og/eller diare eller ingen symptomer. Ved overdoser på mindre enn 140 mg eller ukjent dose har pasientene hatt symptomer fra sentralnervesystemet (forvirring, søvnighet, somnolens, svimmelhet, agitasjon, aggresjon, hallusinasjoner og unormal gange) og/eller mage-tarmbesvær (oppkast og diare).

Ved den høyeste rapporterte overdosen har pasienten overlevd oralt inntak av 2000 mg memantin med symptomer fra sentralnervesystemet (koma i 10 dager og senere dobbeltsyn og agitasjon). Pasienten ble behandlet symptomatisk og med plasmaferese. Pasienten kom seg uten varige mén.

I et annet tilfelle med stor overdose overlevde også pasienten og ble restituert. Pasienten hadde fått 400 mg memantin oralt. Pasienten fikk symptomer fra sentralnervesystemet som rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampetendens, somnolens, stupor og bevisstløshet.

*Behandling:* Behandlingen er symptomatisk ved overdose. Det finnes ikke antidot mot forgiftning eller overdose. Standard prosedyrer for å fjerne virkestoffet, f.eks.mageskylling, aktivt kull (for å hindre potensiell enterohepatisk resirkulasjon), surgjøring av urinen og forsert diurese bør benyttes etter behov.

Ved tegn og symptomer på generell overstimulering av sentralnervesystemet (CNS), bør en vurdere symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot demens, ATC-kode: N06DX01.

Det er i økende grad bevis for at svikt i glutamaterg neurotransmisjon, særlig ved NMDA-reseptorer, bidrar til både symptomatikk og sykdomsutvikling i neurodegenerativ demens.
Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. Den modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til nevronal dysfunksjon.

Kliniske studier

En pivotal monoterapistudie på pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (”mini mental state examination” (MMSE) totalskår ved baseline på 3-14) inkluderte 252 polikliniske pasienter. Studien viste bedre effekt av memantinbehandling sammenlignet med placebo ved 6 måneder (observed Cases Analysis for the clinician’s interview based impression of change (CIBIC-Plus): p=0,025; ”Alzheimer’s disease cooperative study – activeties of daily living (ADCS-ADLsev): p=0,003; severe impairment battery (SIB): p=0,002).

En pivotal monoterapistudie med memantin i behandling av mild til moderat Alzheimers sykdom (MMSE totalskår ved baseline på 10-22) inkluderte 403 pasienter. Memantinbehandlede pasienter viste en statistisk signifikant bedre effekt enn placebobehandlede pasienter på de primære endepunktene: Alzheimer’s disease assessment scale (ADAS-cog) (p=0.003) og CIBIC-plus (p=0.004) ved uke 24 last observation carried forward (LOCF). I en annen monoterapistudie ved mild til moderat Alzheimers sykdom ble 470 pasienter randomisert (MMSE totalskår ved baseline på 11-23). I den på forhånddefinerte primære analysen ble statistisk signifikans ikke nådd for de primære effektendepunktene ved uke 24.

En metanalyse av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (MMSE totalskår < 20) fra seks fase III, placebokontrollerte, 6-måneders studier (inkludert monoterapistudier og studier med pasienter på en stabil dose acetylkolinesterasehemmere) viste at det var en statistisk signifikant effekt i favør av memantinbehandling på de kognitive, globale og funksjonelle domenene. Hos pasienter med samtidig forverring i alle tre domener viste resultatene en statistisk signifikant effekt av memantin i å forhindre forverring. Dobbelt så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21 % vs. 11 %, p<0,0001).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Memantin har en absolutt biotilgjengelighet på rundt 100 %. $t_{max}$ er mellom 3 og 8 timer. Det finnes ingen indikasjoner på at mat påvirker absorpsjonen av memantin.

Distribusjon

Daglige doser på 20 mg fører til steady-state plasmakonsentrasjoner av memantin fra 70 til 150 ng/ml (0,5 –1 µmol) med store interindividuelle variasjoner. Når det ble gitt daglige doser på 5 til 30 mg, ble det beregnet en gjennomsnittlig cerebrospinalvæske (CSF)/serum-ratio på 0,52. Distribusjonsvolumet er omkring 10 l/kg. Cirka 45 % av memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

I menneskekroppen finnes ca. 80 % av sirkulerende memantinrelatert materiale som modersubstansen. Hovedmetabolitter i mennesket er N-3,5-dimetyl-gludantan, en isomerisk blanding av 4- og 6-hydroksy-memantin, og 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan. Ingen av disse metabolittene viser NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalysert metabolisme er vist *in vitro.*

I en studie der $^{14}C$-memantin ble gitt oralt, ble gjennomsnittlig 84 % av dosen gjenvunnet innen 20 dager, og mer enn 99 % ble utskilt renalt.

Eliminasjon

Memantin elimineres på en monoeksponensiell måte med en terminal $t_{½}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige med normal nyrefunksjon er total clearance ($Cl_{tot}$) på inntil 170 ml/min/1,73 $m^2$, og deler av total renal clearance oppnås ved tubulær sekresjon.

Renal håndtering innebærer også tubulær reabsorpsjon, muligens mediert av katione transportproteiner. Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7 til 9 (se pkt. 4.4). Alkalisk urin kan være et resultat av drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler.

Linearitet

Studier hos frivillige har vist lineær farmakokinetikk i doseområdet fra 10 til 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en memantindose på 20 mg per dag tilsvarer CSF nivåene $k_i$-verdien ($k_i$ = inhibisjonskonstant) til memantin, som er 0,5 µmol i fremre hjernebark hos mennesker.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I korttidsstudier i rotter har memantin, som andre NMDA-antagonister, fremkalt neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-lesjoner) bare etter doser som fører til svært høye peak serumkonsentrasjoner. Ataksi og andre prekliniske tegn har forekommet forut for vakuolisering og nekrose. Siden virkningene ikke har blitt observert i langtidsstudier verken hos gnagere eller ikke-gnagere, er den kliniske relevansen av disse funnene ukjent.

Okulære endringer ble observert inkonsistent i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos gnagere og hunder, men ikke hos aper. Spesifikke oftalmoskopiske undersøkelser i kliniske studier med memantin har ikke vist okulære endringer.

Det ble observert fosfolipidose i pulmonære makrofager pga. opphopning av memantin i lysosomer hos gnagere. Denne virkningen er kjent fra andre virkemidler med katione, amfifile egenskaper. Det kan være en mulig sammenheng mellom denne akkumulasjonen og vakuoliseringen som er observert i lunger. Denne virkningen ble bare observert ved høye doser i gnagere. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Det har ikke blitt observert gentoksisitet etter testing av memantin i standardtester. Det foreligger ingen bevis på karsinogenitet i livstidsstudier hos mus og rotter. Memantin var ikke teratogent i rotter og kaniner, selv ved maternalt toksiske doser, og det ble ikke funnet skadelige virkninger av memantin

på fertilitet. Hos rotter ble det funnet redusert fostervekst ved testdosenivå, som er identisk eller noe høyere enn doser for mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne for 5/10/15/20 mg filmdrasjerte tabletter

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Silika, kolloidal vannfri
Krospovidone
Magnesiumstearat

Filmdrasjering for 5/10/15/20 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose
Polysorbat 80
Makrogol 400
Titandioksid (E 171)

I tillegg for 15 mg og 20 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid gul og rød (E 172)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC-aluminiumblister
Blisterpakninger som inneholder 28 tableter med 7 tabletter á 5 mg, 7 tabletter á 10 mg, 7 tabletter á 15 mg og 7 tabletter á 20 mg.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/880/013

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04-12-2013
Dato for siste fornyelse: 3. august 2018

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) http://www.ema.europa.eu/

## VEDLEGG II

**A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere aansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

EI tillegg skal en oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

# VEDLEGG III

# MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

# A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR BLISTERPAKNINGEN**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter

memantinhydroklorid

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
42 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
En gang per dag.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/880/001 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/002 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/00342 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/004 50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/005/ 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/006 98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/007100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/008 112 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/014 14 filmdrasjerte tabletter

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Memantin Accord 10 mg

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

## 18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER FOR TABLETTER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
memantinhydroklorid

## 2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. ANNET

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE FOR BLISTERPAKNING**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
memantinhydroklorid

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter.
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjerte tabletter
98 x 1 filmdrasjerte tabletter

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
En tablett per dag.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Memantin Accord 10 mg

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

## 18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

**BLISTERPAKNING FOR TABLETTER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
memantinhydroklorid

## 2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR BLISTERPAKNINGEN**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter

memantinhydroklorid

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16.62 mg memantin.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
42 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
En gang per dag.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/880/009 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/010 42 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/011 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/012 98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/880/015 14 filmdrasjerte tabletter

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Memantin Accord 20 mg

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

## 18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING FOR TABLETTER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter

memantinhydroklorid

## 2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. ANNET

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE FOR BLISTERPAKNING**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter
memantinhydroklorid

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende 16,62 mg memantin.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter.
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjerte tabletter
98 x 1 filmdrasjerte tabletter

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
En tablett per dag.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Memantin Accord 20 mg

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

## 18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

**BLISTERPAKNING FOR TABLETTER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter
memantinhydroklorid

## 2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

| OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE |
|---|
| KARTONG FOR 28 TABLETTER – PAKKE TIL BEHANDLINGSSTART |
| 4 UKERS BEHANDLINGSPLAN |

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter
memantinhydroklorid

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg memantinhydroklorid tilsvarende 4.15 mg memantin.
Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.
Hver filmdrasjert tablett inneholder 15 mg memantinhydroklorid tilsvarende12.46 mg memantin.
Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg memantinhydroklorid tilsvarende16.62 mg memantin.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pakke til innledende behandling
Hver pakke med 28 filmdrasjerte tabletter for en 4 ukers behandlingsplan inneholder:
7 x Memantin Accord 5 mg
7 x Memantin Accord 10 mg
7 x Memantin Accord 15 mg
7 x Memantin Accord 20 mg

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
En gang per dag.

Angående fortsettelse av behandlingen skal du kontakte din lege.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/880/013 28 filmdrasjerte tabletter

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Memantin Accord 5 mg, 10 mg, 15 mg; 20 mg

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

## 18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKEN FOR BLISTERPAKNING**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantin Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

memantinhydroklorid

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjer tabletter, Memantin Accord 5 mg
7 filmdrasjert tabletter, Memantin Accord 10 mg
7 filmdrasjert tabletter, Memantin Accord 15 mg
7 filmdrasjert tabletter, Memantin Accord 20 mg

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

En tablett per dag.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

**UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

Uke 1
Uke 2
Uke 3
Uke 4

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING FOR TABLETTER**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Memantine Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter
Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter
memantinhydroklorid

## 2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 5. ANNET

# B. PAKNINGSVEDLEGG

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter**
memantinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**
1. Hva Memantin Accord er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Memantin Accord
3. Hvordan du bruker Memantin Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Memantin Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

## 1. Hva Memantin Accord er og hva det brukes mot

**Hvordan virker Memantin Accord**
Memantin Accord inneholder virkestoffet memantinhydroklorid.
Memantin Accord tilhører en legemiddelgruppe kjent som midler mot demens.
Hukommelsestap ved Alzheimers sykdom skyldes en forstyrrelse i signaloveføringen i hjernen. Hjernen inneholder såkalte N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer som er involvert i overføring av nervesignalene som er viktige for læring og hukommelse. Memantin Accord hører til en gruppe medisiner som kalles NMDA-reseptorantagonister. Memantin Accord virker på disse NMDA-reseptorene for å forbedre overføringen av nervesignaler og hukommelsen.

**Hva brukes Memantin Accord for**
Memantin Accord brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom.

## 2. Hva du må vite før du bruker Memantin Accord

**Bruk ikke Memantin Accord**
dersom du er allergisk overfor memantinhydroklorid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Memantine Accord.
- dersom du tidligere har hatt epileptiske anfall
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt, eller hvis du lider av hjertesvikt eller av ukontrollert høyt blodtrykk (hypertensjon).

I disse tilfellene må behandlingen overvåkes nøye, og effekten av behandlingen med Memantin Accord må vurderes jevnlig av legen din.

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon (nyreproblemer), må legen overvåke nyrefunksjonen din nøye og om nødvendig tilpasse memantindosene i henhold til det.

Samtidig bruk av legemidler som amantadin (for behandling av Parkinsons sykdom), ketamin (et middel vanligvis brukt som bedøvelsesmiddel), dekstrometorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

**Barn og ungdom**

Memantin Accord bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

**Andre legemidler og Memantin Accord:**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler..

Virkningene av spesielt følgende medisiner kan endres av Memantin Accord, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

amantadin, ketamin, dekstrometorfan
dantrolen, baklofen
cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin
hydroklortiazid (eller enhver annen kombinasjon med hydroklortiazid)
antikolinergika (stoffer som vanligvis brukes for å behandle problemer eller kramper i tarmen)
antikonvulsiva (stoffer som brukes for å hindre og lindre krampeanfall)
barbiturater (stoffer som vanligvis brukes som sovemiddel)
dopaminerge agonister (stoffer som L-dopa, bromokriptin)
neuroleptika (stoffer som brukes i behandlingen av mentale lidelser)
perorale antikoagulantia (stoffer som brukes for å hindre blodpropp)

Hvis du kommer på sykehus, må du si fra til legen at du bruker Memantin Accord.

**Inntak av Memantin Accord sammen med mat og drikke**
Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nyredysfunksjon (dårlig nyrefunksjon)) eller alvorlige urinveisinfeksjoner, ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

**Graviditet og amming**
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

*Graviditet*
Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

*Amming*
Kvinner som tar Memantin Accord bør ikke amme.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Legen vil fortelle deg hvorvidt sykdommen påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.
I tillegg kan Memantin Accord påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

**Memantin Accord inneholder laktose**

Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Legen din vil rådføre deg.

## 3. Hvordan du bruker Memantin Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Anbefalt dose av Memantin Accord for voksne og eldre pasienter er 20 mg en gang daglig. Denne dosen økes gradvis etter følgende daglige behandlingsskjema for å redusere risikoen for bivirkninger:

| | |
|---|---|
| uke 1 | en halv 10 mg tablett |
| uke 2 | én 10 mg tablett |
| uke 3 | én og en halv 10 mg tablett |
| uke 4 og videre | to 10 mg tabletter én gang daglig |

Vanlig startdose er en halv tablett én gang om dagen (1 x 5 mg) i den første uken. Dette økes til en tablett én gang om dagen (1 x 10 mg) i den andre uken, og til 1 og en halv tablett én gang om dagen (1 x 15 mg) i den tredje uken. Fra den fjerde uken og videre fremover er vanlig dose 2 tabletter én gang om dagen (1 x 20 mg).

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, vil legen avgjøre hvilken dose som passer i ditt tilfelle. I slike tilfeller bør legen undersøke nyrefunksjonen ved gitte intervaller.

Inntak

Memantin Accord bør tas oralt én gang om dagen. For at medisinen skal virke hensiktsmessig, må du ta den regelmessig til samme tid hver dag. Tablettene bør svelges med litt vann. Tablettene kan tas uavhengig av måltider.

Behandlingens varighet

Fortsett å ta Memantin Accord så lenge som du merker nytte av medisinen. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

**Dersom du tar for mye av Memantin Accord**
- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Memantin Accord. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Memantin Accord, må du ta kontakt med legen eller få medisinsk råd ettersom det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

**Dersom du har glemt å ta Memantin Accord**
- Hvis du har glemt å ta en dose med Memantin Accord, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.
- Ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

*Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)*:

- Hodepine, søvnighet, forstoppelse, forhøyede leverfunksjonsverdier, svimmelhet, balansesykdommer, kortpustethet, høyt blodtrykk og overfølsomhet for legemidlet.

*Mindre vanlige* (*kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)*:
- Tretthet, soppinfeksjon, forvirring, hallusinasjoner, oppkast, unormal gange, hjertefeil og venøs blodpropp (trombose/tromboembolisme)

*Svært sjeldne* (*kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)*:
- Anfall

*Ikke kjent (Hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*:
- Bukspyttkjertelbetennelse, leverbetennelse og psykotiske reaksjoner

Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Dette er rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin.

Kontakt lege eller apotek dersom du merker bivirkningene eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Memantin Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdato henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Memantin Accord

- Virkestoff er memantinhydroklorid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg memantinhydroklorid tilsvarende 8,31 mg memantin.
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysspovidon, magnesiumstearat, alle i tablettkjernen, hypromellose, polysorbat 80, makrogol 400, titandioksid (E 171), alle i tablettdrasjeringen.

### Hvordan Memantin Accord ser ut og innholdet i pakningen

Memantin Accord filmdrasjerte tabletter er hvite avlange filmdrasjerte med delestrek og "MT" inngravert på den ene siden og delt av delestreken og "10" inngravert og delt av delestreken på den andre siden. Tabletten kan deles i to like doser.

Memantin Accord filmdrasjerte tabletter fås i blisterpakninger (PVC/PE/PVDC-aluminiumblister) på 14 tabletter, 28 tabletter, 30 tabletter, 42 tabletter, 50 tabletter, 56 tabletter, 98 tabletter, 100 tabletter og 112 tabletter. Memantin Accord filmdrasjerte tabletter kan også fås i perforerte kalenderblisterpakninger med enhetsdoser i pakningsstørrelser på 14x1, 28x1, 56x1 eller 98x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) http://www.ema.europa.eu/

**Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter**
memantinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**
1. Hva Memantin Accord er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Memantin Accord
3. Hvordan du bruker Memantin Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Memantin Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

## 1. Hva Memantin Accord er og hva det brukes mot

**Hvordan virker Memantin Accord**
Memantin Accord inneholder virkestoffet memantinhydroklorid.
Memantin Accord tilhører en legemiddelgruppe kjent som midler mot demens.
Hukommelsestap ved Alzheimers sykdom skyldes en forstyrrelse i signaloveføringen i hjernen. Hjernen inneholder såkalte N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer som er involvert i overføring av nervesignalene som er viktige for læring og hukommelse. Memantin Accord hører til en gruppe medisiner som kalles NMDA-reseptorantagonister. Memantin Accord virker på disse NMDA-reseptorene for å forbedre overføringen av nervesignaler og hukommelsen.

**Hva brukes Memantin Accord for**

Memantin Accord brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom.

## 2. Hva du må vite før du bruker Memantin Accord

**Bruk ikke Memantin Accord**
dersom du er allergisk overfor memantinhydroklorid eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Memantin Accord
- dersom du tidligere har hatt epileptiske anfall
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt, eller hvis du lider av hjertesvikt eller av ukontrollert høyt blodtrykk (hypertensjon).

I disse tilfellene må behandlingen overvåkes nøye, og effekten av behandlingen med Memantin Accord må vurderes jevnlig av legen din.

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon (nyreproblemer), må legen overvåke nyrefunksjonen din nøye og om nødvendig tilpasse memantindosene i henhold til det.

Samtidig bruk av legemidler som amantadin (for behandling av Parkinsons sykdom), ketamin (et middel vanligvis brukt som bedøvelsesmiddel), dekstrometorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

**Barn og ungdom**

Memantin Accord bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

**Andre legemidler og Memantin Accord:**
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Virkningene av spesielt følgende medisiner kan endres av Memantin Accord, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

amantadin, ketamin, dekstrometorfan
dantrolen, baklofen
cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin
hydroklortiazid (eller enhver annen kombinasjon med hydroklortiazid)
antikolinergika (stoffer som vanligvis brukes for å behandle problemer eller kramper i tarmen)
antikonvulsiva (stoffer som brukes for å hindre og lindre krampeanfall)
barbiturater (stoffer som vanligvis brukes som sovemiddel)
dopaminerge agonister (stoffer som L-dopa, bromokriptin)
neuroleptika (stoffer som brukes i behandlingen av mentale lidelser)
perorale antikoagulantia (stoffer som brukes for å hindre blodpropp)

Hvis du kommer på sykehus, må du si fra til legen at du bruker Memantin Accord.

**Inntak av Memantin Accord sammen med mat og drikke**
Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nyredysfunksjon (dårlig nyrefunksjon)) eller alvorlige urinveisinfeksjoner, ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

**Graviditet og amming**
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

*Graviditet*
Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

*Amming*
Kvinner som tar Memantin Accord bør ikke amme.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Legen vil fortelle deg hvorvidt sykdommen påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.
I tillegg kan Memantin Accord påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

**Memantin Accord inneholder laktose**

Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Legen din vil rådføre deg.

## 3. Hvordan du bruker Memantin Accord

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Anbefalt dose av Memantin Accord for voksne og eldre pasienter er 20 mg en gang daglig. Denne dosen økes gradvis etter følgende daglige behandlingsskjema for å redusere risikoen for bivirkninger. For opp-titrering er andre tablettstyrker tilgjengelige.

Ved behandlingens begynnelse vil du starte med å ta Memantin Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter én gang om dagen.
Denne dosen vil økes med 5 mg hver uke til anbefalte (vedlikeholds) dose er nådd. Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg én gang om dagen, hvilket oppnås ved den fjerde ukens begynnelse.

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, vil legen avgjøre hvilken dose som passer i ditt tilfelle. I slike tilfeller bør legen undersøke nyrefunksjonen ved gitte intervaller.

Inntak

Memantin Accord bør tas oralt én gang om dagen. For at medisinen skal virke hensiktsmessig, må du ta den jevnlig hver dag. Tablettene bør svelges med litt vann. Tablettene kan tas uavhengig av måltider.

Behandlingens varighet

Fortsett å ta Memantin Accord så lenge som du merker nytte av medisinen. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

**Dersom du tar for mye av Memantin Accord**
- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Memantin Accord. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Memantin Accord, må du ta kontakt med legen eller få medisinsk råd ettersom det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

**Dersom du har glemt å ta Memantin Accord**
- Hvis du har glemt å ta en dose med Memantin Accord, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.
- Ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Memantin Accord forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

*Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)*:
- Hodepine, søvnighet, forstoppelse, forhøyede leverfunksjonsverdier, svimmelhet, balansesykdommer,

kortpustethet, høyt blodtrykk og overfølsomhet for legemidlet.

*Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)*:

- Tretthet, soppinfeksjon, forvirring, hallusinasjoner, oppkast, unormal gange, hjertefeil og venøs blodpropp (trombose/tromboembolisme)

*Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)*:
- Anfall

*Ikke kjent (Hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*:
- Bukspyttkjertelbetennelse, leverbetennelse og psykotiske reaksjoner

Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Dette er rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin.

Kontakt lege eller apotek dersom du merker bivirkningene eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.
.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Memantin Accord

- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Memantine Accord etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdato henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Memantin Accord**

Virkestoffet er memantinhydroklorid. Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg med memantinhydroklorid tilsvarende 16,42 mg memantin.

Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysspovidon, magnesiumstearat, alle i tablettkjernen, hypromellose, polysorbat 80, makrogol 400, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172) alle i tablettdrasjeringen.

**Hvordan Memantin Accord ser ut og innholdet i pakningen**

Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter er blekrøde til grå-røde, avlange filmdrasjerte med delestrek og "MT" inngravert på den ene siden og delt av delestreken og "20" inngravert og delt av delestreken på den andre siden. Tabletten kan deles i to like doser.

Memantin Accord filmdrasjerte tabletter fås i blisterpakninger (PVC/PE/PVDC-aluminiumblister) på 14 tabletter, 28 tabletter, 42 tabletter, 56 tabletter og 98 tabletter. Memantin Accord filmdrasjerte

tabletter fås også i perforerte kalenderblisterpakninger med enhetsdoser i pakningsstørrelser på 14x1, 28x1, 56x1 eller 98x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) http://www.ema.europa.eu/

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Memantin Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter**
**Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter**
**Memantin Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter**
**Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter**
memantinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**
1. Hva Memantin Accord er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Memantin Accord
3. Hvordan du bruker Memantin Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Memantin Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

## 1. Hva Memantin Accord er og hva det brukes mot

**Hvordan virker Memantin Accord**
Memantin Accord inneholder virkestoffet memantinhydroklorid.
Memantin Accord tilhører en legemiddelgruppe kjent som midler mot demens.
Hukommelsestap ved Alzheimers sykdom skyldes en forstyrrelse i signaloveføringen i hjernen. Hjernen inneholder såkalte N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer som er involvert i overføring av nervesignalene som er viktige for læring og hukommelse. Memantin Accord hører til en gruppe medisiner som kalles NMDA-reseptorantagonister. Memantin Accord virker på disse NMDA-reseptorene for å forbedre overføringen av nervesignaler og hukommelsen.

**Hva brukes Memantin Accord for**
Memantin Accord brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom.

## 2. Hva du må vite før du bruker Memantin Accord

**Bruk ikke Memantin Accord**
dersom du er allergisk overfor memantinhydroklorid eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Memantin Accord

- dersom du tidligere har hatt epileptiske anfall
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt, eller hvis du lider av hjertesvikt eller av ukontrollert høyt blodtrykk (hypertensjon).

I disse tilfellene må behandlingen overvåkes nøye, og effekten av behandlingen med Memantin Accord må vurderes jevnlig av legen din.
Hvis du har nedsatt nyrefunksjon (nyreproblemer), må legen overvåke nyrefunksjonen din nøye og om nødvendig tilpasse memantindosene i henhold til det.

Samtidig bruk av legemidler som amantadin (for behandling av Parkinsons sykdom), ketamin (et middel vanligvis brukt som bedøvelsesmiddel), dekstrometorfan (vanligvis brukt mot hoste) og andre NMDA-antagonister, bør unngås.

**Barn og ungdom**
Memantin Accord bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

**Andre legemidler og Memantin Accord:**
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Virkningene av spesielt følgende medisiner kan endres av Memantin Accord, og det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av disse:

amantadin, ketamin, dekstrometorfan
dantrolen, baklofen
cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin
hydroklortiazid (eller enhver annen kombinasjon med hydroklortiazid)
antikolinergika (stoffer som vanligvis brukes for å behandle problemer eller kramper i tarmen)
antikonvulsiva (stoffer som brukes for å hindre og lindre krampeanfall)
barbiturater (stoffer som vanligvis brukes som sovemiddel)
dopaminerge agonister (stoffer som L-dopa, bromokriptin)
neuroleptika (stoffer som brukes i behandlingen av mentale lidelser)
perorale antikoagulantia (stoffer som brukes for å hindre blodpropp)

Hvis du kommer på sykehus, må du si fra til legen at du bruker Memantin Accord.

**Inntak av Memantin Accord sammen med mat og drikke**
Du bør si fra til legen hvis du nylig har endret kostholdet ditt drastisk eller kommer til å gjøre det (f.eks. fra vanlig kosthold til strengt vegetarisk kosthold), eller hvis du har RTA (renal tubulær acidose, dvs. overskudd av syredannende stoffer i blodet pga. nyredysfunksjon (dårlig nyrefunksjon)) eller alvorlige urinveisinfeksjoner, ettersom det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere medisindosen din.

**Graviditet og amming**
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

*Graviditet*
Bruk av memantin hos gravide kvinner anbefales ikke.

*Amming*
Kvinner som tar Memantin Accord, bør ikke amme.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Legen vil fortelle deg hvorvidt sykdommen påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.
I tillegg kan Memantin Accord påvirke reaksjonsevnen din slik at du ikke kan kjøre eller bruke maskiner på en trygg måte.

**Memantin Accord inneholder laktose**
Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Legen din vil rådføre deg.

## 3. Hvordan du bruker Memantin Accord

Pakningen for innledende behandling med Memantin Accord skal kun brukes ved behandlingens begynnelse.

Bruk alltid Memantin Accord slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Anbefalt behandlingsdose av 20 mg per dag oppnås ved en gradvis økning av Memantin Accord dosen i løpet av de første 3 ukene av behandlingen. Behandlingsskjemaet er også indikert på pakningen for innledende behandling. Ta en tablett én gang om dagen.

Uke 1 (dag 1-7):
Ta en 5 mg tablett én gang om dagen (hvit) i 7 dager.
Uke 2 (dag 8-14):
Ta en 10 mg tablett én gang om dagen (hvit, med delestrek) i 7 dager.
Uke 3 (dag 15-21):
Ta en 15 mg tablett én gang om dagen (oransje til grå-oransje) i 7 dager.
Uke 4 (dag 22-28):
Ta en 20 mg tablett én gang om dagen (blekrød til grå-rød, med delestrek) i 7 dager.

| | |
|---|---|
| Uke 1 | 5 mg tablett |
| Uke 2 | 10 mg tablett |
| Uke 3 | 15 mg tablett |
| Uke 4 og videre fremover | 20 mg tablett en gang om dagen. |

Vedlikeholdsdose

Anbefalt daglig dose er 20 mg én gang om dagen.
For fortsettelse av behandlingen, vennligst rådfør deg med legen din.

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, vil legen avgjøre hvilken dose som passer i ditt tilfelle. I slike tilfeller bør legen undersøke nyrefunksjonen ved gitte intervaller.

Inntak

Memantin Accord bør tas oralt én gang om dagen. For at medisinen skal virke hensiktsmessig, må du ta den jevnlig hver dag. Tablettene bør svelges med litt vann. Tablettene kan tas uavhengig av måltider.

Behandlingens varighet

Fortsett å ta Memantin Accord så lenge som du merker nytte av medisinen. Legen bør evaluere behandlingen jevnlig.

**Dersom du tar for mye av Memantin Accord**

- Vanligvis vil det ikke være skadelig å ta for mye Memantin Accord. Det kan hende at du opplever økte symptomer som beskrevet i avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".
- Hvis du tar en stor overdose med Memantin Accord, må du ta kontakt med legen eller få medisinsk råd ettersom det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

**Dersom du har glemt å ta Memantin Accord**
- Hvis du har glemt å ta en dose med Memantin Accord, kan du bare vente og så ta den neste dosen til vanlig tid.

- Ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Generelt er observerte bivirkninger milde til moderate.

*Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)*:
- Hodepine, søvnighet, forstoppelse, forhøyede leverfunksjonsverdier, svimmelhet, balansesykdommer, kortpustethet, høyt blodtrykk og overfølsomhet for legemidlet.

*Mindre vanlige* (*kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)*:
- Tretthet, soppinfeksjon, forvirring, hallusinasjoner, oppkast, unormal gange, hjertefeil og venøs blodpropp (trombose/tromboembolisme)

*Svært sjeldne* (*kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)*:
- Anfall

*Ikke kjent (Hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*:
- Bukspyttkjertelbetennelse, leverbetennelse og psykotiske reaksjoner

Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Dette er rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Memantin Accord

- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Memantin Accord etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdato henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Memantin Accord**

Virkestoff er memantinhydroklorid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5/10/15/20 mg med memantinhydroklorid tilsvarende 4,15/8,31/12,46/16,42 mg memantin.
Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysspovidon, magnesiumstearat, alle i tablettkjernen; og hypromellose, polysorbat 80, makrogol 400, titandioksid (E 171), og i tillegg, for Memantin Accord 15 mg og Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter, jernoksid gul og rød (E 172), alle i tablettdrasjeringen.

**Hvordan Memantin Accord ser ut og innholdet i pakningen**

Memantin Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter er hvite avlange filmdrasjerte med ‘MT’ inngravert på den ene siden, og ‘5’ inngravert på den andre siden.

Memantin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter er hvite avlange filmdrasjerte med delestrek med "MT" inngravert på den ene siden og delt av delestreken og "10" inngravert og delt av delestreken på den andre siden. Tabletten kan deles i to like doser.

Memantin Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter er oransje til grå-oransje, avlange filmdrasjerte med ‘MT’ inngravert på den ene siden, og ‘15’ inngravert på den andre siden.

Memantin Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter er blekrøde til grå-røde, avlange filmdrasjerte med delestrek med "MT" inngravert på den ene siden og delt av delestreken og "20" inngravert og delt av delestreken på den andre siden. Tabletten kan deles i to like doser.

En pakning for innledende behandling inneholder 28 tabletter i 4 blisterremser med 7 tabletter med Memantin Accord 5 mg, 7 tabletter med Memantin Accord 10 mg, 7 tabletter med Memantin Accord 15 mg og 7 tabletter med Memantin Accord 20 mg.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) http://www.ema.europa.eu/