

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 8,31 mg af memantíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 183,13 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, aflöng, filmuhúðuð tafla með deiliskoru og ígreypu „MT“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á annarri hliðinni og „10“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á hinn hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð sjúklinga sem haldnir eru miðlungs til alvarlegum Alzheimers-sjúkdómi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Eingöngu lækni sem hefur reynslu af greiningu og meðferð Alzheimers-vitglapa skal hefja meðferð og hafa umsjón með henni. Aðeins skal hefja meðferð ef kostur er á tilsjónarmanni sem hefur reglulegt eftirlit með lyfjatöku sjúklingsins. Greiningu skal framkvæma samkvæmt nógildandi leiðbeiningum. Endurmeta skal þol fyrir memantíni og skömmtun reglulega, helst innan þriggja mánaða frá upphafi meðferðar. Eftir það á að endurmeta klínískan ávinning af memantíni og hversu vel sjúklingurinn þolir meðferðina reglulega samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Halda má viðhaldsmeðferð áfram meðan ávinningur er af meðferðinni og sjúklingurinn þolir meðferð með memantíni. Þegar víska fyrir lækningalegum áhrifum er ekki lengur til staðar eða ef sjúklingurinn þolir ekki meðferðina ætti að íhuga að hætta henni.

Fullorðnir

Skammtatítrun

Hámarks dagsskammtur er 20 mg. Til að draga úr líkum á aukaverkunum er skammtur hækkaður um 5 mg á viku fyrstu þrjár vikurnar upp að viðhaldsskammti sem hér segir:

Vika 1 (dagur 1-7):

Sjúklingurinn skal taka hálfa 10 mg filmuhúðaða töflu (5 mg) á dag í 7 daga.

Vika 2 (dagur 8-14):

Sjúklingurinn skal taka eina 10 mg filmuhúðaða töflu (10 mg) á dag í 7 daga.

Vika 3 (dagur 15-21)

Sjúklingurinn skal taka eina og hálfa 10 mg filmuhúðaða töflu (15 mg) á dag í 7 daga.

Frá 4. viku:

Sjúklingurinn skal taka tvær 10 mg filmuhúðaðar töflur (20 mg) á dag.

Viðhaldsskammtur

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 20 mg á dag.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir benda til þess að ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga yfir 65 ára aldri sé 20 mg á dag (tvær 10 mg töflur einu sinni á dag) eins og lýst var hér að framan.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með lítilla skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50-80 ml/mín) er ekki þörf á að breyta skammtinum. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-49 ml/mín) á dagskammturinn að vera 10 mg. Ef lyfið þolist vel eftir a.m.k. 7 daga meðferð má auka skammtinn í allt að 20 mg/dag samkvæmt venjulegu skammtaaðlögunarskema. Hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 5-29 ml/mín) á dagskammturinn að vera 10 mg.

Skert lifrarástarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er ekki þörf á að breyta skammtinum. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun memantíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi. Ekki er mælt með lyfjagjöf Memantine Accord hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi.

Börn

Ekki er mælt með notkun Memantine Accord hjá börnum undir 18 ára aldri vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun.

Lyfjagjöf

Gefa skal Memantine Accord einu sinni á dag og taka lyfið á sama tíma á hverjum degi. Taka má filmuhúðuðu töflurnar með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með að sérstök varúð sé viðhöfð þegar í hlut eiga sjúklingar með flogaveiki, fyrri sögu um rykkjakrampa eða sjúklingar sem eru í aukinni hættu á að fá flogaveiki.

Rétt er að forðast samhliða notkun N-metýl-D-aspartats (NMDA) blokka á borð við amantadín, ketamín eða dextrómetorfan. Þessi efni verka á sömu viðtaka og memantín og því geta aukaverkanir (einkum tengdar miðtaugakerfi) verið tíðari eða sterkari (sjá einnig kafla 4.5).

Sumir þættir sem geta hækkað sýrustig í þvagi (sjá kafla 5.2 „Brotthvarf“ geta krafist strangs eftirlits með sjúklingi. Meðal slíkra þátta eru gagngerar breytingar á mataræði, til dæmis úr kjötfæði í jurtafæði, eða inntaka hárra skamta sýrubindandi lyfja. Einnig getur sýrustig í þvagi hækkað vegna nýrnapiþublóðsýringar eða alvarlegra þvagfærasýkinga af völdum *Proteus* baktería.

Við flestar klínískar rannsóknir voru sjúklingar sem nýlega höfðu fengið hjartaáfall, ómeðhöndlaða blóðríkishjartabilun (NYHA III-IV) eða óheftan, háan blóðþrýsting útilokaðir. Þar af leiðandi liggja litlar upplýsingar fyrir og þarf að fylgjast vel með sjúklingum sem hafa orðið fyrir ofangreindu.

Hjálparefni

Memantine Accord inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna lyfjafræðilegra áhrifa memantíns og verkunarmáta kann að verða vart við eftirfarandi milliverkanir:

- Verkunarmáti bendir til þess að áhrif L-dópa, dópamínvirkra efna og andkólínvirkra efna geti aukist við samtímis meðferð með NMDA-blokkum, svo sem memantíni. Draga kann úr áhrifum barbitúrsýrusambanda og sefandi lyfja. Samtímis gjöf memantíns og krampalosandi efnanna, dantrólens eða baklófens, getur breytt áhrifum þeirra og leiðrétting á skammti kann að vera nauðsynleg.
- Samtímis notkun memantíns og amantadíns ber að forðast, þar sem henni fylgir hættu á geðrofi vegna lyfjajæitrunar. Bæði efnasamböndin eru efnafræðilega skyld NMDA-blokka. Sama kann að eiga við um ketamín og dextrómetorfan (sjá einnig kafla 4.4). Skýrsla hefur verið birt um eitt tilvik um hugsanlega hættu af samspili memantíns og fenýtóíns.
- Önnur virk efni á borð við címetidín, ranitidín, prókainamíð, kínidín, kíínín og níkótín nýta sama katjóníska flutningskerfið um nýrun og amantadín og samvirkni þeirra við memantín gæti leitt til hættu á auknum sermisstyrk.
- Möguleiki er á að blóðgildi hýdróklórthíazíðs (HCT) lækki þegar memantín er gefið samhliða HCT eða einhverri samsetningu með HCT.
- Einstaka tilvik af hækkun á INR gildum (international normalized ratio) hafa verið tilkynnt, eftir að lyfið kom á markað, hjá sjúklingum sem eru samtímis á warfarínmeðferð. Þó ekki hafi verið sýnt fram á orsakasamhengi þarna á milli, er mælt með því að fylgst sé náið með próthrombín tíma eða INR gildum hjá þeim sjúklingum sem eru samtímis í meðferð með blóðþynnningarlyfjum til inntöku.

Í einskammta lyfjahvarfarannsóknnum hjá ungum, heilbrigðum einstaklingum komu ekki fram neinar milliverkanir sem máli skipta milli virkra efna memantíns og glýbúríð/metformín eða dónezepíl.

Í klínískri rannsókn á ungum, heilbrigðum einstaklingum komu ekki fram nein áhrif sem máli skipta af memantíni á lyfjahvörf galantamíns.

Memantín hamlaði ekki CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavín-mónó-oxýgenasa, epoxíð-hýdrólasa eða súlfatering *in vitro*.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Hvað varðar memantín liggja engar klínískar upplýsingar fyrir um notkun á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum benda til þess að lyfið geti hugsanlega dregið úr vexti í legi við styrk sem er áþekkur eða lítið eitt hærri en styrkur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu sem mönnum stafar af þessu er ekki þekkt. Memantín ætti ekki að taka á meðgöngu nema augljósa nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki liggur fyrir hvort memantín berst í brjóstamjólk en með tilliti til fitusækni efnisins telst það líklegt. Konur sem taka memantín ættu ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engar aukaverkanir memantíns komu fram í forklínískum rannsóknum á frjósemi karl- og kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðlungs til alvarlegur Alzheimers-sjúkdómur skerðir yfirleitt aksturshæfni manna og dregur úr getu þeirra til að nota vélar. Auk þess hefur memantín lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla og skal því brýna sérstaklega fyrir sjúklingum utan stofnana að gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Í klínískum rannsóknum á vægum til alvarlegum vitglöpum, þar sem 1.784 sjúklingar voru meðhöndlaðir með memantíni og 1.595 voru meðhöndlaðir með lyfleysu, var heildartíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu memantín eins og hjá þeim sem fengu lyfleysu; aukaverkanirnar voru venjulega vægar til miðlungs alvarlegar. Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftast fram hjá memantín hópnnum en lyfleysu hópnnum, voru svimi (6,3 % á móti 5,6 %), höfuðverkur (5,2 % á móti 3,9 %), hægðatregða (4,6 % á móti 2,6 %) og háþrýstingur (4,1 % á móti 2,8 %).

Aukaverkununum sem fram koma í töflunni hér á eftir hefur verið safnað saman úr klínískum rannsóknum með memantíni og eftir að lyfið kom á markað. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru settar upp samkvæmt líffærakerfum og eru eftirfarandi viðmið notuð: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), ekki þekkt (ekki hægt að áætla fjöldann út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Sveppasýkingar
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi fyrir lyfinu
Geðræn vandamál	Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Svefnhöfgi Ringlun Ofskynjanir ¹ Geðrofseinkenni ²
Taugakerfi	Algengar Algengar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Sundl Jafnvægistrufnanir Óeðlilegt göngulag Krampar
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartabilun
Æðar	Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Segamyndun/segarek í bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Andþrengsli
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hægðatregða Uppköst Brisbólga ²
Lifur og gall	Algengar Tíðni ekki þekkt	Hækkun lifrarprófa Lifrabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur Þreyta

¹ Ofskynjanir hafa aðallega komið fram hjá sjúklingum með alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm.

² Skýrt hefur verið frá einstaka tilvikum eftir að lyfið kom á markað.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Samband hefur verið sett milli Alzheimers-sjúkdóms og þunglyndis, sjálfsvígshugsana og sjálfsvíga. Tilvik um þetta hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum í meðferð með memantíni eftir að lyfið kom á markað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtnun

Lítill reynsla er af ofskömmtnun í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Einkenni

Tiltölulega stórir ofskammtar (200 mg og 105 mg/dag í 3 daga) hafa annaðhvort aðeins verið tengdir einkennum um þreytu, magnleysi og/eða niðurgangi eða engum einkennum. Í neðangreindum ofskömmtnunartilvikum fengu sjúklingar einkenni frá miðtaugakerfi (ringlun, syfja, svefnhöfði, svimi, æsingur, árásargirni, ofskynjanir og truflanir á göngulagi) og/eða frá meltingarfærum (uppköst og niðurgangur) eftir 140 mg eða óþekkta skammtastærð.

Í öfgafyllsta ofskömmtnunartilvikinu lifði sjúklingurinn af inntöku á alls 2.000 mg af memantíni með áhrifum á miðtaugakerfi (10 daga dá og síðar tvísýni og æsingur). Sjúklingurinn fékk einkenameðferð og blóðvökvatöku (plasmapheresis). Sjúklingurinn náði sér án varanlegra afleiðinga.

Í öðru tilviki um stóran ofskammt lifði sjúklingurinn einnig af og náði sér. Sjúklingurinn hafði tekið 400 mg af memantíni inn um munn. Sjúklingurinn fann fyrir einkennum frá miðtaugakerfi eins og eirðarleysi, geðrofi, sjónrænum ofskynjunum, forstigi krampakasta (proconvulsiveness), svefnhöfði, hugstoli og meðvitundarleysi.

Meðferð

Í ofskömmtnunartilvikum á að beita einkenameðferð. Ekkert sértækt móteitur er til vegna eitrunar eða ofskömmtnunar. Beita skal venjulegum klínískum aðferðum til losunar á virka efninu, t.d. magaskolun, lyfjakol (truflun á mögulegri lifrar-þarma hringrás), þvagsýringu, þvingaðri þvagræsingu, eins og við á.

Komi fram einkenni almennrar yfirörvunar miðtaugakerfis, skal íhuga nákvæma klíníska einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við heilabilun, ATC-flokkur: N06DX01.

Æ sterkari vísbendingar eru um að röskun glútamatvirkra taugaboða, einkum við NMDA-viðtaka, stuðli bæði að sýnilegum einkennum og sjúkdómsþróunar vitglapa af völdum taugahrönnunar.

Memantín er spennuháður, með hóflega sækni, ekki samkeppnis NMDA-viðtakablokki. Það dregur úr áhrifum óeðlilega háum gildum glútamats sem geta leitt til starfstruflunar taugafurmu.

Klínískar rannsóknir

Grundvallarrannsókn á einlyfja meðferð var gerð hjá samtals 252 sjúklingum utan stofnana með miðlungs til alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm (heildarstigatala vitræns mats (MMSE) á grunnlínu 3-14). Rannsóknin sýndi gagnleg áhrif memantínmeðferðar í samanburði við lyfleysu eftir sex mánuði („observed cases analysis“ fyrir álit læknis á breytingu byggt á viðtali (CIBIC-plús): $p = 0,025$; Samvinnurannsókn á Alzheimer sjúkdómi – daglegt líf og starf (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; alvarleg skerðing (SIB): $p = 0,002$).

Grundvallarrannsókn á einlyfjameðferð með memantíni var gerð hjá 403 sjúklingum með vægan til miðlungs Alzheimers-sjúkdóm (MMSE heildarstigatala á grunnlínu 10-22). Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með memantíni komu fram tölfræðilega marktækt betri áhrif en hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu við aðal endapunkta: skali varðandi mat á Alzheimer sjúkdómi (ADAS-cog) ($p = 0,003$) og CIBIC-plus ($p = 0,004$) í 24. viku, síðustu athugun haldið áfram (LOCF). Í annarri slembiraðaðri rannsókn á einlyfja meðferð á vægum til miðlungs Alzheimers-sjúkdómi tóku 470 sjúklingar þátt (MMSE heildarstigatala á grunnlínu 11-23). Í framsýnu frumgreiningunni (prospectively defined primary analysis) fengust ekki tölfræðilega marktækar niðurstöður við aðal endapunkt virkni (primary efficacy endpoint) eftir 24 vikur.

Í safngreiningu (meta-analysis) á sjúklingum með miðlungs til alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm (MMSE heildarstigatala < 20) á III. stigs, 6 mánaða rannsóknunum sex, með samanburði við lyfleysu (þar með talið einlyfja meðferðar rannsóknir og rannsóknir þar sem sjúklingarnir voru á óbreyttum skammti acetýlkólinesterasa hemla) kom í ljós tölfræðilega marktækt meiri áhrif hjá memantínmeðhöndluðum sjúklingum á skilvits-, heildar- og starfrænt svið. Þegar samtímis versnun á öllum þremur sviðum kom fram hjá sjúklingum, sýndu niðurstöður tölfræðilega marktæk áhrif memantíns í að draga úr versnun, þar sem tvisvar sinnum fleiri sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu en þeir sem fengu memantín, sýndu versnun á öllum sviðunum þremur (21 % á móti 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aðgengi memantíns er u.þ.b. 100 %. t_{max} er þrjár til átta klukkustundir. Ekkert bendir til þess að matur hafi áhrif á frásog memantíns.

Dreifing

Daglegir 20 mg skammtar leiða til stöðugar þéttni memantíns í sermi á bilinu 70-150 ng/ml (0,5-1 μmol) með miklum frávikum milli einstaklinga. Þegar gefnir voru dagskammtar á bilinu 5-30 mg reiknaðist út 0,52 meðalhlutfall mænuvökva (CSF)/sermis. Dreifirúmmál er um 10 l/kg. Prótínbinding memantíns í blóðvökva er um 45 %.

Umbrot

Í mönnum er um 80 % memantínskyldra efna í blóðrás til staðar sem móðurefnið. Helstu umbrotsefni í mönnum eru N-3,5-dímethýl--glúdantan, ísomerblanda 4- og 6-hýdroxýmemantín og 1-nítrósó-3,5-dímetyl-adamantan. Ekkert þessara umbrotsefna sýnir blokkun á NMDA. Ekki hefur orðið vart neinna cýtókróm-P 450 umbrota *in vitro*.

Í rannsókn þar sem notað var geislavirkt ^{14}C -memantín til inntöku, skildist að meðaltali 84 % skammtsins innan 20 daga út, þar af voru rúm 99 % útskilin um nýru.

Brotthvarf

Memantín skilst út í einsveldisfalli með lokastuðul $t_{1/2}$ 60-100 klukkustundir. Hjá sjálfboðaliðum með óskerta nýrnastarfsemi er heildarúthreinsun (Cl_{tot}) um 170 ml/mín/1,73 m^2 og hluti heildarúthreinsunar úr nýrum næst með píplaseytingu.

Við nýrnaferlið kemur endurupptaka píplanna einnig við sögu, líklega fyrir milligöngu katjónaflutningspróteina. Útskilnaðarhraði memantíns um nýru þegar þvagið er basískt getur lækkað 7-9 falt (sjá kafla 4.4). Þvagið getur orðið basískt vegna gagngerrar breytingar á mataræði, til dæmis úr kjötfæði í jurtafæði, eða neyslu hárra skammta sýrubindandi lyfja.

Línulegt samband

Rannsóknir á sjálfboðaliðum hafa sýnt fram á línuleg lyfjahvörf í skömmtum á bilinu 10-40 mg.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Við 20 mg dagskammt memantíns er magn í mænuvökva (CSF) í samræmi við k_i -gildi (k_i = hömlunarfasti) memantíns, sem er 0,5 μ mol í framanverðum heilaberki manna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í skammtímarannsóknum á rottum veldur memantín, líkt og aðrir NMDA-blokkar, blöðrumyndun og drepi (Olney-skemmdir) í taugafurum, en eingöngu eftir skammta sem leiddu til mjög mikillar tímabundinnar uppsöfnunar í sermi. Ósamhæfni hreyfinga (ataxia) og önnur forklínísk einkenni hafa verið undanfari blöðrumyndunar og dreps. Þar sem hvorki hefur orðið vart þessara áhrifa í langtíma rannsóknum á nagdýrum né á öðrum dýrum er klínískt gildi þessara niðurstaðna ekki þekkt.

Augnbreytinga varð vart tilviljanakennt í eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá nagdýrum og hundum, en ekki hjá öpum. Sérstök augnskoðun í klínískum rannsóknum á memantíni leiddi ekki í ljós neinar augnbreytingar.

Í nagdýrum varð vart við skerðingu fosfólípíða í gleypifurum lungna vegna uppsöfnunar memantíns í leysiögnum. Þessi áhrif eru þekkt hjá öðrum virkum efnum með katjóníska vatns- og fitudræga eiginleika. Hugsanlega eru tengsl milli uppsöfnunarinnar og blöðrumyndunarinnar sem sást í lungunum. Þessara áhrifa varð aðeins vart við stóra skammta hjá nagdýrum. Klínískt gildi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

EKKI varð vart neinnar litningaeiturvirkni eftir memantínpróf í stöðluðum rannsóknum. Ekkert benti til krabbameinsvalda í ævilöngum rannsóknum á músum og rottum. Memantín var ekki vansköpunarvaldur í rottum og kaninum, jafnvel við skammta með eitiráhrif á móður og ekki varð vart neikvæðra áhrifa memantíns á frjósemi. Í rottum varð vart minni fósturvaxtar við skammta áþekka eða lítið eitt stærri en skammta manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristölluð sellulósa
Kísill, vatnsfrí kvoða
Crosópóvídon
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa
Pólýsorbit 80
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC-álþynna.

Hægt er að fá pakka með 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 eða 112 töflum.

Memantine Accord 10 mg töflur fást einnig í rifgötuðum, stakskammta þynnum með dagatali í pakkningastærðum með 14x1, 28x1, 56x1 eða 98x1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: . 04-12-2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. ágúst 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 16,62 mg af memantíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 295,18 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósrauð til grárauð, aflöng, filmuhúðuð tafla með deiliskoru og ígreypu „MT“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á annarri hliðinni og „20“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á hinn hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð sjúklinga sem haldnir eru miðlungs til alvarlegum Alzheimers-sjúkdómi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Eingöngu læknir sem hefur reynslu af greiningu og meðferð Alzheimers-vitglapa skal hefja meðferð og hafa umsjón með henni. Aðeins skal hefja meðferð ef kostur er á tilsjónarmanni sem hefur reglulegt eftirlit með lyfjatöku sjúklingsins. Greiningu skal framkvæma samkvæmt núgildandi leiðbeiningum. Endurmeta skal þol fyrir memantíni og skömmtun reglulega, helst innan þriggja mánaða frá upphafi meðferðar. Eftir það á að endurmeta klínískan ávinning af memantíni og hversu vel sjúklingurinn þolir meðferðina reglulega samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Halda má viðhaldsmeðferð áfram meðan ávinningur er af meðferðinni og sjúklingurinn þolir meðferð með memantíni. Þegar vissa fyrir lækningalegum áhrifum er ekki lengur til staðar eða ef sjúklingurinn þolir ekki meðferðina ætti að íhuga að hætta henni.

Fullorðnir

Skammtatítrun

Hámarks dagsskammtur er 20 mg. Til að draga úr líkum á aukaverkunum er skammtur hækkaður um 5 mg á viku fyrstu þrjár vikurnar upp að viðhaldsskammti sem hér segir. Til eru töflur með öðrum styrk til að auka skammta.

Vika 1 (dagur 1-7):

Sjúklingurinn skal taka eina 5 mg filmuhúðaða töflu á dag í 7 daga.

Vika 2 (dagur 8-14):

Sjúklingurinn skal taka eina 10 mg filmuhúðaða töflu á dag í 7 daga.

Vika 3 (dagur 15-21)

Sjúklingurinn skal taka eina 15 mg filmuhúðaða töflu á dag í 7 daga.

Frá 4. viku:

Sjúklingurinn skal taka eina 20 mg filmuhúðaða töflu á dag.

Viðhaldsskammtur

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 20 mg á dag.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir benda til þess að ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga yfir 65 ára aldri sé 20 mg á dag eins og lýst var hér að framan.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með lítillega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50-80 ml/mín) er ekki þörf á að breyta skammtinum. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-49 ml/mín) á dagskammturinn að vera 10 mg. Ef lyfið þolist vel eftir a.m.k. 7 daga meðferð má auka skammtinn í allt að 20 mg/dag samkvæmt venjulegu skammtaaðlögunarskema. Hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 5-29 ml/mín) á dagskammturinn að vera 10 mg.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er ekki þörf á að breyta skammtinum. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun memantíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi. Ekki er mælt með lyfjagjöf Memantine Accord hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

Börn

Ekki er mælt með notkun Memantine Accord hjá börnum undir 18 ára aldri vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun.

Lyfjagjöf

Gefa skal Memantine Accord einu sinni á dag og taka lyfið á sama tíma á hverjum degi. Taka má filmuhúðuðu töflurnar með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með að sérstök varúð sé viðhöfð þegar í hlut eiga sjúklingar með flogaveiki, fyrri sögu um rykkjakrampa eða sjúklingar sem eru í aukinni hættu á að fá flogaveiki.

Rétt er að forðast samhliða notkun N-methýl-D-aspartats (NMDA) blokka á borð við amantadín, ketamín eða dextrómetorfan. Þessi efni verka á sömu viðtaka og memantín og því geta aukaverkanir (einkum tengdar miðtaugakerfi) verið tíðari eða sterkari (sjá einnig kafla 4.5).

Sumir þættir sem geta hækkað sýrustig í þvagi (sjá kafla 5.2 „Brotthvarf“ geta krafist strangs eftirlits með sjúklingi. Meðal slíkra þátta eru gagngerar breytingar á mataræði, til dæmis úr kjötfæði í jurtafæði, eða inntaka hárra skammta sýrubindandi lyfja. Einnig getur sýrustig í þvagi hækkað vegna nýrnapiþublóðsýringar eða alvarlegra þvagfærasýkinga af völdum *Proteus* baktería.

Við flestar klínískar rannsóknir voru sjúklingar sem nýlega höfðu fengið hjartaáfall, ómeðhöndlaða blóðríkishjartabilun (NYHA III-IV) eða óheftan, háan blóðþrýsting útilokaðir. Þar af leiðandi liggja litlar upplýsingar fyrir og þarf að fylgjast vel með sjúklingum sem hafa orðið fyrir ofangreindu.

Hjálparefni Memantine Accord inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna lyfjafræðilegra áhrifa memantíns og verkunarmáta kann að verða vart við eftirfarandi milliverkanir:

- Verkunarmáti bendir til þess að áhrif L-dópa, dópamínvirkra efna og andkólínvirkra efna geti aukist við samtímis meðferð með NMDA-blokkum, svo sem memantíni. Draga kann úr áhrifum barbitúrsýrusambanda og sefandi lyfja. Samtímis gjöf memantíns og krampalosandi efnanna, dantrólens eða baklófens, getur breytt áhrifum þeirra og leiðrétting á skammti kann að vera nauðsynleg.
- Samtímis notkun memantíns og amantadíns ber að forðast, þar sem henni fylgir hættu á geðrofi vegna lyfjæitrunar. Bæði efnasamböndin eru efnafræðilega skyld NMDA-blokka. Sama kann að eiga við um ketamín og dextrómetorfan (sjá einnig kafla 4.4). Skýrsla hefur verið birt um eitt tilvik um hugsanlega hættu af samspili memantíns og fenýtóíns.
- Önnur virk efni á borð við címetidín, ranitidín, prókaínamíð, kínidín, kínín og níkótín nýta sama katjóníska flutningskerfið um nýrun og amantadín og samvirkni þeirra við memantín gæti leitt til hættu á auknum sermisstyrk.
- Möguleiki er á að blóðgildi hýdróklórthíazíðs (HCT) lækki þegar memantín er gefið samhliða HCT eða einhverri samsetningu með HCT.
- Einstaka tilvik af hækkun á INR gildum (international normalized ratio) hafa verið tilkynnt, eftir að lyfið kom á markað, hjá sjúklingum sem eru samtímis á warfarínmeðferð. Þó ekki hafi verið sýnt fram á orsakasamhengi þarna á milli, er mælt með því að fylgst sé náið með próthrombintíma eða INR gildum hjá þeim sjúklingum sem eru samtímis í meðferð með blóðþynnningarlyfjum til inntöku.

Í einskammta lyfjahvarfarannsóknnum hjá ungum, heilbrigðum einstaklingum komu ekki fram neinar milliverkanir sem máli skipta milli virkra efna memantíns og glýbúríð/metformín eða dónezepíl.

Í klínískri rannsókn á ungum, heilbrigðum einstaklingum komu ekki fram nein áhrif sem máli skipta af memantíni á lyfjahvörf galantamíns.

Memantín hamlaði ekki CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavín-mónó-oxýgenasa, epoxíð-hýdrólasa eða súlfateringu *in vitro*.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Hvað varðar memantín liggja engar klínískar upplýsingar fyrir um notkun á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum benda til þess að lyfið geti hugsanlega dregið úr vexti í legi við styrk sem er áþekkur eða lítið eitt hærra en styrkur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu sem mönnum stafar af þessu er ekki þekkt. Memantín ætti ekki að taka á meðgöngu nema augljósa nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki liggur fyrir hvort memantín berst í brjóstamjólk en með tilliti til fitusækni efnisins telst það líklegt. Konur sem taka memantín ættu ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engar aukaverkanir memantíns komu fram í forklínískum rannsóknnum á frjósemi karl- og kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðlungs til alvarlegur Alzheimers-sjúkdómur skerðir yfirleitt aksturshæfni manna og dregur úr getu þeirra til að nota vélar. Auk þess hefur memantín lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla og skal því brýna sérstaklega fyrir sjúklingum utan stofnana að gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Í klínískum rannsóknum á vægum til alvarlegum vitglöpum, þar sem 1.784 sjúklingar voru meðhöndlaðir með memantíni og 1.595 voru meðhöndlaðir með lyfleysu, var heildartíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu memantín eins og hjá þeim sem fengu lyfleysu; aukaverkanirnar voru venjulega vægar til miðlungs alvarlegar. Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftar fram hjá memantín hópnum en lyfleysu hópnum, voru svimi (6,3 % á móti 5,6 %), höfuðverkur (5,2 % á móti 3,9 %), hægðatregða (4,6 % á móti 2,6 %) og háþrýstingur (4,1 % á móti 2,8 %).

Aukaverkununum sem fram koma í töflunni hér á eftir hefur verið safnað saman úr klínískum rannsóknum með memantíni og eftir að lyfið kom á markað. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru settar upp samkvæmt líffærakerfum og eru eftirfarandi viðmið notuð: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), ekki þekkt (ekki hægt að áætla fjöldann út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Sveppasýkingar
Önæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi fyrir lyfinu
Geðræn vandamál	Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Svefnhöfgi Ringlun Ofskynjanir ¹ Geðrofseinkenni ²
Taugakerfi	Algengar Algengar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Sundl Jafnvægistrufanir Óeðlilegt göngulag Krampar
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartabilun
Æðar	Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Segamyndun/segarek í bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Andþrengsli
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hægðatregða Uppköst Brisbólga ²
Lifur og gall	Algengar Tíðni ekki þekkt	Hækkun lifrarprófa Lifrabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur Þreyta

¹ Ofskynjanir hafa aðallega komið fram hjá sjúklingum með alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm.

² Skýrt hefur verið frá einstaka tilvikum eftir að lyfið kom á markað.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Samband hefur verið sett milli Alzheimers-sjúkdóms og þunglyndis, sjálfsvígshugsana og sjálfsvíga. Tilvik um þetta hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum í meðferð með memantíni eftir að lyfið kom á markað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Lítill reynsla er af ofskömmun í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Einkenni:

Tiltölulega stórir ofskammtar (200 mg og 105 mg/dag í 3 daga) hafa annaðhvort aðeins verið tengdir einkennum um þreytu, magnleysi og/eða niðurgangi eða engum einkennum. Í neðangreindum ofskömmunartilvikum fengu sjúklingar einkenni frá miðtaugakerfi (ringlun, syfja, svefnhöfgi, svimi, æsingur, árásargirni, ofskynjanir og truflanir á göngulagi) og/eða frá meltingarfærum (uppköst og niðurgangur) eftir 140 mg eða óþekkta skammtastærð.

Í öfgafyllsta ofskömmunartilvikinu lifði sjúklingurinn af inntöku á alls 2.000 mg af memantíni með áhrifum á miðtaugakerfi (10 daga dá og síðar tvísýni og æsingur). Sjúklingurinn fékk einkenameðferð og blóðvökvatöku (plasmapheresis). Sjúklingurinn náði sér án varanlegra afleiðinga.

Í öðru tilviki um stóran ofskammt lifði sjúklingurinn einnig af og náði sér. Sjúklingurinn hafði tekið 400 mg af memantíni inn um munn. Sjúklingurinn fann fyrir einkennum frá miðtaugakerfi eins og eirðarleysi, geðrofi, sjónrænum ofskynjunum, forstigi krampakasta (proconvulsiveness), svefnhöfga, hugstoli og meðvitundarleysi.

Meðferð

Í ofskömmunartilvikum á að beita einkenameðferð. Ekkert sértækt móteitur er til vegna eitrunar eða ofskömmunar. Beita skal venjulegum klínískum aðferðum til losunar á virka efninu, t.d. magaskolon, lyfjakol (truflun á mögulegri lifrar-þarma hringrás), þvagsýringu, þvingaðri þvagræsingu, eins og við á.

Komi fram einkenni almennrar yfirörvunar miðtaugakerfis, skal íhuga nákvæma klíníska einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við heilabilun, ATC-flokkur: N06DX01.

Æ sterkari vísbendingar eru um að röskun glútamatvirkra taugaboða, einkum við NMDA-viðtaka, stuðli bæði að sýnilegum einkennum og sjúkdómsþróunar vitglapa af völdum taugahrönnunar.

Memantín er spennuháður, með hóflega sækni, ekki samkeppnis NMDA-viðtakablokki. Það dregur úr áhrifum óeðlilega háum gildum glútamats sem geta leitt til starfstruflunar taugafurmu.

Klínískar rannsóknir:

Grundvallarrannsókn á einlyfja meðferð var gerð hjá samtals 252 sjúklingum utan stofnana með miðlungs til alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm (heildarstigatala vitræns mats (MMSE) á grunnlínu 3-14). Rannsóknin sýndi gagnleg áhrif memantínmeðferðar í samanburði við lyfleysu eftir sex mánuði („observed cases analysis“ fyrir læknisviðtal byggt á áliti á breytingu (CIBIC-plús): $p = 0,025$; Samvinnurannsókn á Alzheimer sjúkdómi – daglegt líf og starf (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; alvarleg skerðing (SIB): $p = 0,002$).

Grundvallarrannsókn á einlyfjameðferð með memantíni var gerð hjá 403 sjúklingum með vægan til miðlungs Alzheimers-sjúkdóm (MMSE heildarstigatala á grunnlínu 10-22). Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með memantíni komu fram tölfræðilega marktækt betri áhrif en hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu við aðal endapunkta: skali varðandi mat á Alzheimer sjúkdómi (ADAS-cog) ($p = 0,003$) og CIBIC-plus ($p = 0,004$) í 24. viku, síðustu athugun haldið áfram (LOCF). Í annarri slembiraðaðri rannsókn á einlyfja meðferð á vægum til miðlungs Alzheimers-sjúkdómi tóku 470 sjúklingar þátt (MMSE heildarstigatala á grunnlínu 11-23). Í framsýnu frumgreiningunni (prospectively defined primary analysis) fengust ekki tölfræðilega marktækar niðurstöður við aðal endapunkt virkni (primary efficacy endpoint) eftir 24 vikur.

Í safngreiningu (meta-analysis) á sjúklingum með miðlungs til alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm (MMSE heildarstigatala < 20) á III. stigs, 6 mánaða rannsóknunum sex, með samanburði við lyfleysu (þar með talið einlyfja meðferðar rannsóknir og rannsóknir þar sem sjúklingarnir voru á óbreyttum skammti acetýlkólnesterasa hemla) kom í ljós tölfræðilega marktækt meiri áhrif hjá memantínmeðhöndluðum sjúklingum á skilvits-, heildar- og starfrænt svið. Þegar samtímis versnun á öllum þremur sviðum kom fram hjá sjúklingum, sýndu niðurstöður tölfræðilega marktæk áhrif memantíns í að draga úr versnun, þar sem tvisvar sinnum fleiri sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu en þeir sem fengu memantín, sýndu versnun á öllum sviðunum þremur (21 % á móti 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aðgengi memantíns er u.þ.b. 100 %. t_{max} er þrjár til átta klukkustundir. Ekkert bendir til þess að matur hafi áhrif á frásog memantíns.

Dreifing

Daglegir 20 mg skammtar leiða til stöðugrar þéttni memantíns í sermi á bilinu 70-150 ng/ml (0,5-1 μmol) með miklum frávikum milli einstaklinga. Þegar gefnir voru dagskammtar á bilinu 5-30 mg reiknaðist út 0,52 meðalhluftfall mænuvökva (CSF)/sermis. Dreifirúmmál er um 10 l/kg. Prótínbinding memantíns í blóðvökva er um 45 %.

Umbrot

Í mönnum er um 80 % memantínskyldra efna í blóðrás til staðar sem móðurefnið. Helstu umbrotsefni í mönnum eru N-3,5-dímethyl-glúðantan, ísomerblanda 4- og 6-hýdroxýmemantín og 1-nítrósó-3,5-dímethyl-adamantan. Ekkert þessara umbrotsefna sýnir blokkun á NMDA. Ekki hefur orðið vart neinna cýtókróm-P 450 umbrota *in vitro*.

Í rannsókn þar sem notað var geislavirkt ^{14}C -memantín til inntöku, skildist að meðaltali 84 % skammtsins innan 20 daga út, þar af voru rúm 99 % útskilin um nýru.

Brotthvarf

Memantín skilst út í einsveldisfalli með lokastuðul $t_{1/2}$ 60 til 100 klukkustundir. Hjá sjálfboðaliðum með óskerta nýrnastarfsemi er heildarúthreinsun (Cl_{tot}) um 170 ml/mín/1,73 m^2 og hluti heildarúthreinsunar úr nýrum næst með píplaseytingu.

Við nýrnaferlið kemur endurupptaka píplanna einnig við sögu, líklega fyrir milligöngu katjónaflutningspróteina. Útskilnaðarhraði memantíns um nýru þegar þvagið er basískt getur lækkað 7-9 falt (sjá kafla 4.4). Þvagið getur orðið basískt vegna gagngerrar breytingar á mataræði, til dæmis úr kjötfæði í jurtafæði, eða neyslu hárra skammta sýrubindandi lyfja.

Línulegt samband

Rannsóknir á sjálfboðaliðum hafa sýnt fram á línuleg lyfjahvörf í skömmtum á bilinu 10-40 mg.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Við 20 mg dagskammt memantíns er magn í mænuvökva (CSF) í samræmi við k_i -gildi (k_i = hömlunarfasti) memantíns, sem er 0,5 μ mol í framanverðum heilaberki manna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í skammtímarannsóknum á rottum veldur memantín, líkt og aðrir NMDA-blokkar, blöðrumyndun og drepi (Olney-skemmdir) í taugafurum, en eingöngu eftir skammta sem leiddu til mjög mikillar tímabundinnar uppsöfnunar í sermi. Ósamhæfni hreyfinga (ataxia) og önnur forklínísk einkenni hafa verið undanfari blöðrumyndunar og dreps. Þar sem hvorki hefur orðið vart þessara áhrifa í langtíma rannsóknum á nagdýrum né á öðrum dýrum er klínískt gildi þessara niðurstaðna ekki þekkt.

Augnbreytinga varð vart tilviljanakennt í eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá nagdýrum og hundum, en ekki hjá öpum. Sérstök augnskoðun í klínískum rannsóknum á memantíni leiddi ekki í ljós neinar augnbreytingar.

Í nagdýrum varð vart við skerðingu fosfólípíða í gleypifurum lungna vegna uppsöfnunar memantíns í leysiögnum. Þessi áhrif eru þekkt hjá öðrum virkum efnum með katjóníska vatns- og fitudræga eiginleika. Hugsanlega eru tengsl milli uppsöfnunarinnar og blöðrumyndunarinnar sem sást í lungunum. Þessara áhrifa varð aðeins vart við stóra skammta hjá nagdýrum. Klínískt gildi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

EKKI varð vart neinnar litningaeiturvirkni eftir memantínpróf í stöðluðum rannsóknum. Ekkert benti til krabbameinsvalda í ævilöngum rannsóknum á músum og rottum. Memantín var ekki vansköpunarvaldur í rottum og kaninum, jafnvel við skammta með eitiráhrif á móður og ekki varð vart neikvæðra áhrifa memantíns á frjósemi. Í rottum varð vart minni fósturvaxtar við skammta áþekka eða lítið eitt stærri en skammta manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristölluð sellulósa
Kísill, vatnsfrí kvoða
Crosópóvídon
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa
Pólýsorbit 80
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E 171)

Gult og rautt járnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC/álþynna.

Pakkningastærðir fást með 14, 28, 42, 56 eða 98 töflum.

Memantine Accord 20 mg töflur fást einnig í rifgötuðum, stakskammta þynnum með dagatali í pakkningastærðum með 14x1, 28x1, 56x1 eða 98x1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04-12-2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. ágúst 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 15 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 4,15 mg af memantíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 73,80 mg laktósa (sem einhýdrat).

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 8,31 mg af memantíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 183,13 mg laktósa (sem einhýdrat).

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 12,46 mg af memantíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 221,39 mg laktósa (sem einhýdrat).

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 16,62 mg af memantíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 295,18 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

5 mg filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar, aflangar, filmuhúðaðar töflur með ígreypstu „MT“ á annarri hliðinni og „5“ á hinni hliðinni.

10 mg filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar, aflangar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru og ígreypstu „MT“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á annarri hliðinni og „10“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á hinni hliðinni. Töflunum má skipta í jafna skammta.

15 mg filmuhúðuðu töflurnar eru appelsínugular til gráappelsínugular, aflangar, filmuhúðaðar töflur með ígreypstu „MT“ á annarri hliðinni og „15“ á hinni hliðinni.

20 mg filmuhúðuðu töflurnar eru ljósrauðar til grárauðar, aflangar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru og ígreypstu „MT“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á annarri hliðinni og „20“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á hinni hliðinni. Töflunum má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð sjúklinga sem haldnir eru miðlungs til alvarlegum Alzheimers-sjúkdómi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Eingöngu lækni sem hefur reynslu af greiningu og meðferð Alzheimer-svitglapa skal hefja meðferð og hafa umsjón með henni. Aðeins skal hefja meðferð ef kostur er á tilsjónarmanni sem hefur reglulegt eftirlit með lyfjatöku sjúklingsins. Greiningu skal framkvæma samkvæmt núgildandi leiðbeiningum. Endurmeta skal þol fyrir memantíni og skömmtun reglulega, helst innan þriggja mánaða frá upphafi meðferðar. Eftir það á að endurmeta klínískan ávinning af memantíni og hversu vel sjúklingurinn þolir meðferðina reglulega samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Halda má viðhaldsmeðferð áfram meðan ávinningur er af meðferðinni og sjúklingurinn þolir meðferð með memantíni. Þegar vissa fyrir lækningalegum áhrifum er ekki lengur til staðar eða ef sjúklingurinn þolir ekki meðferðina ætti að íhuga að hætta henni.

Fullorðnir

Skammtaaðlögun

Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg á dag, aukinn skref fyrir skref á fyrstu 4 vikum meðferðar þar til hann nær ráðlögðum viðhaldsskammti sem hér segir:

Vika 1 (dagur 1-7):

Sjúklingurinn skal taka eina 5 mg filmuhúðaða töflu á dag (hvít) í 7 daga.

Vika 2 (dagur 8-14):

Sjúklingurinn skal taka eina 10 mg filmuhúðaða töflu á dag (hvít með deiliskoru) í 7 daga.

Vika 3 (dagur 15-21):

Sjúklingurinn skal taka eina 15 mg filmuhúðaða töflu á dag (appelsínugul til gráappelsínugul) í 7 daga.

Vika 4 (dagur 22-28):

Sjúklingurinn skal taka eina 20 mg filmuhúðaða töflu á dag (ljósrauð til grárauð með deiliskoru) í 7 daga.

Viðhaldsskammtur

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 20 mg á dag.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir benda til þess að ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga yfir 65 ára aldri sé 20 mg á dag (20 mg töflur einu sinni á dag) eins og lýst var hér að framan.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með lítillga skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50-80 ml/mín) er ekki þörf á að breyta skammtinum. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-49 ml/mín) á dagskammturinn að vera 10 mg. Ef lyfið þolist vel eftir a.m.k. 7 daga meðferð má auka skammtinn í allt að 20 mg/dag samkvæmt venjulegu skammtaaðlögunarskema. Hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 5-29 ml/mín) á dagskammturinn að vera 10 mg.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er ekki þörf á að breyta skammtinum. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun memantíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki er mælt með lyfjagjöf Memantine Accord hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki er mælt með notkun Memantine Accord hjá börnum undir 18 ára aldri vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun.

Lyfjagjöf

Gefa skal Memantine Accord einu sinni á dag og taka lyfið á sama tíma á hverjum degi. Taka má filmuhúðuðu töflurnar með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með að sérstök varúð sé viðhöfð þegar í hlut eiga sjúklingar með flogaveiki, fyrri sögu um rykkjakrampa eða sjúklingar sem eru í aukinni hættu á að fá flogaveiki.

Rétt er að forðast samhliða notkun N-metýl-D-aspartats (NMDA, taugaboðefni) blokka á borð við amantadín, ketamín eða dextrómetorfan. Þessi efni verka á sömu viðtaka og memantín og því geta aukaverkanir (einkum tengdar miðtaugakerfi) verið tíðari eða sterkari (sjá einnig kafla 4.5).

Sumir þættir sem geta hækkað sýrustig í þvagi (sjá kafla 5.2 „Brotthvarf“ geta krafist strangs eftirlits með sjúklingi. Meðal slíkra þátta eru gagngerar breytingar á mataræði, til dæmis úr kjötfæði í jurtafæði, eða inntaka hárra skammta sýrubindandi lyfja. Einnig getur sýrustig í þvagi hækkað vegna nýrnapíplublóðsýringar eða alvarlegra þvagfærasýkinga af völdum *Proteus* baktería.

Við flestar klínískar rannsóknir voru sjúklingar sem nýlega höfðu fengið hjartaáfall, ómeðhöndlaða blóðríkishjartabilun (NYHA III-IV) eða óheftan, háan blóðþrýsting útilokaðir. Þar af leiðandi liggja litlar upplýsingar fyrir og þarf að fylgjast vel með sjúklingum sem hafa orðið fyrir ofangreindu.

Hjálparefni Memantine Accord inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna lyfjafræðilegra áhrifa memantíns og verkunarmáta kann að verða vart við eftirfarandi milliverkanir:

- Verkunarmáti bendir til þess að áhrif L-dópa, dópamínvirkra efna og andkólínvirkra efna geti aukist við samtímis meðferð með NMDA-blokkum, svo sem memantíni. Draga kann úr áhrifum barbitúrsýrusambanda og sefandi lyfja. Samtímis gjöf memantíns og krampalosandi efnanna, dantrólens eða baklófens, getur breytt áhrifum þeirra og leiðrétting á skammti kann að vera nauðsynleg.
- Samtímis notkun memantíns og amantadíns ber að forðast, þar sem henni fylgir hættu á geðrofi vegna lyfjæitrunar. Bæði efnasamböndin eru efnafræðilega skyld NMDA-blokkum. Sama kann að eiga við um ketamín og dextrómetorfan (sjá einnig kafla 4.4). Skýrsla hefur verið birt um eitt tilvik um hugsanlega hættu af samspili memantíns og fenýtóíns.
- Önnur virk efni á borð við címetidín, ranitidín, prókaínamíð, kínidín, kínín og níkótín nýta sama katjóníska flutningskerfið um nýrun og amantadín og samvirkni þeirra við memantín gæti leitt til hættu á auknum sermisstyrk.
- Möguleiki er á að blóðgildi hýdróklórthíazíðs (HCT) lækki þegar memantin er gefið samhliða HCT eða einhverri samsetningu með HCT.
- Einstaka tilvik af hækkun á INR gildum (international normalized ratio) hafa verið tilkynnt, eftir að lyfið kom á markað, hjá sjúklingum sem eru samtímis á warfarínmeðferð. Þó ekki hafi verið sýnt fram á orsakasamhengi þarna á milli, er mælt með því að fylgst sé náið með próthrombín tíma eða INR gildum hjá þeim sjúklingum sem eru samtímis í meðferð með blóðþynnningarlyfjum til inntöku.

Í einskammta lyfjahvarfarannsóknum hjá ungum, heilbrigðum einstaklingum komu ekki fram neinar milliverkanir sem máli skipta milli virkra efna memantíns og glýbúríð/metformín eða dónezepíl.

Í klínískri rannsókn á ungum, heilbrigðum sjálfboðaliðum komu ekki fram nein áhrif sem máli skipta af memantíni á lyfjahvörf galantamíns.

Memantín hamlaði ekki CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavín-mónó-oxýgenasa, epoxíð-hýdrólasa eða súlfateringu *in vitro*.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Hvað varðar memantín liggja engar klínískar upplýsingar fyrir um notkun á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum benda til þess að lyfið geti hugsanlega dregið úr vexti í legi við styrk sem er áþekkur eða lítið eitt hærrí en styrkur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu sem mönnum stafar af þessu er ekki þekkt. Memantín ætti ekki að taka á meðgöngu nema augljósa nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki liggur fyrir hvort memantín berst í brjóstamjólk en með tilliti til fitusækni efnisins telst það líklegt. Konur sem taka memantín ættu ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engar aukaverkanir memantíns komu fram í forklínískum rannsóknum á frjósemi karl- og kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðlungs til alvarlegur Alzheimers-sjúkdómur skerðir yfirleitt aksturshæfni manna og dregur úr getu þeirra til að nota vélar. Auk þess hefur memantín lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla og skal því brýna sérstaklega fyrir sjúklingum utan stofnana að gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Í klínískum rannsóknum á vægum til alvarlegum vitglöpum, þar sem 1.784 sjúklingar voru meðhöndlaðir með memantíni og 1.595 voru meðhöndlaðir með lyfleysu, var heildartíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu memantín eins og hjá þeim sem fengu lyfleysu; aukaverkanirnar voru venjulega vægar til miðlungs alvarlegar. Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftast fram hjá memantín hópnum en lyfleysu hópnum, voru svimi (6,3 % á móti 5,6 %), höfuðverkur (5,2 % á móti 3,9 %), hægðatregða (4,6 % á móti 2,6 %), svefnhöfgi (3,4 % á móti 2,2 %) og háþrýstingur (4,1 % á móti 2,8 %).

Aukaverkununum sem fram koma í töflunni hér á eftir hefur verið safnað saman úr klínískum rannsóknum með memantíni og eftir að lyfið kom á markað. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru settar upp samkvæmt líffærakerfum og eru eftirfarandi viðmið notuð: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), ekki þekkt (ekki hægt að áætla fjöldann út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snkjudyra	Sjaldgæfar	Sveppasýkingar
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi fyrir lyfinu

Geðræn vandamál	Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Svefnhöfgi Ringlun Ofskynjanir ¹ Geðrofseinkenni ²
Taugakerfi	Algengar Algengar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Sundl Jafnvægistrufanir Óeðlilegt göngulag Krampar
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartabilun
Æðar	Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Segamyndun/segarek í bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Andþrengsli
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hægðatregða Uppköst Brisbólga ²
Lifur og gall	Algengar Tíðni ekki þekkt	Hækkun lifrarprófa Lifrabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur Preyta

¹ Ofskynjanir hafa aðallega komið fram hjá sjúklingum með alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm.

² Skýrt hefur verið frá einstaka tilvikum eftir að lyfið kom á markað.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Samband hefur verið sett milli Alzheimers-sjúkdóms og þunglyndis, sjálfsvígshugsana og sjálfsvíga. Tilvik um þetta hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum í meðferð með memantíni eftir að lyfið kom á markað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Lítil reynsla er af ofskömmtnun í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Einkenni

Tiltölulega stórir ofskammtar (200 mg og 105 mg/dag í 3 daga) hafa annaðhvort aðeins verið tengdir einkennum um þreytu, magnleysi og/eða niðurgangi eða engum einkennum. Í neðangreindum ofskömmtnunartilvikum fengu sjúklingar einkenni frá miðtaugakerfi (ringlun, syfja, svefnhöfgi, svimi, æsingur, árásgirni, ofskynjanir og truflanir á göngulagi) og/eða frá meltingarfærum (uppköst og niðurgangur) eftir 140 mg eða óþekkta skammtastærð.

Í ófgafyllsta ofskömmtnunartilvikinu lifði sjúklingurinn af inntöku á alls 2.000 mg af memantíni með áhrifum á miðtaugakerfi (10 daga dá og síðar tvísýni og æsingur). Sjúklingurinn fékk einkenameðferð og blóðvökvatöku (plasmapheresis). Sjúklingurinn náði sér án varanlegra afleiðinga.

Í öðru tilviki um stóran ofskammt lifði sjúklingurinn einnig af og náði sér. Sjúklingurinn hafði tekið 400 mg af memantíni inn um munn. Sjúklingurinn fann fyrir einkennum frá miðtaugakerfi eins og eirðarleysi, geðrofi, sjónrænum ofskynjunum, forstigi krampakasta (proconvulsiveness), svefnhöfga, hugstoli og meðvitundarleysi.

Meðferð

Í ofskömmtunartilvikum á að beita einkenameðferð. Ekkert sértækt móteitur er til vegna eitrunar eða ofskömmtunar. Beita skal venjulegum klínískum aðferðum til losunar á virka efninu, t.d. magaskolun, lyfjakol (truflun á mögulegri lifrar-þarma hringrás), þvagsýringu, þvingaðri þvagræsingu, eins og við á.

Komi fram einkenni almennrar yfirörvunar miðtaugakerfis, skal fhuga nákvæma klíníska einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við heilabilun, ATC-flokkur: N06DX01.

Æ sterkari vísbendingar eru um að röskun glútamatvirkra taugaboða, einkum við NMDA-viðtaka, stuðli bæði að sýnilegum einkennum og sjúkdómsþróunar vitglapa af völdum taugahrönnunar.

Memantín er spennuháður, með hóflega sækni, ekki samkeppnis NMDA-viðtakablokki. Það dregur úr áhrifum óeðlilega háum gildum glútamats sem geta leitt til starfstruflunar taugafrumna.

Klínískar rannsóknir

Grundvallarrannsókn á einlyfja meðferð var gerð hjá samtals 252 sjúklingum utan stofnana með miðlungs til alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm (heildarstigatala vitræns mats (MMSE) á grunnlínu 3-14). Rannsóknin sýndi gagnleg áhrif memantínmeðferðar í samanburði við lyfleysu eftir sex mánuði („observed cases analysis“ fyrir álit læknis á breytingu byggt á viðtali (CIBIC-plús): $p = 0,025$; Samvinnurannsókn á Alzheimers sjúkdómi – daglegt líf og starf (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; alvarleg skerðing (SIB): $p = 0,002$).

Grundvallarrannsókn á einlyfjameðferð með memantíni var gerð hjá 403 sjúklingum með vægan til miðlungs Alzheimers-sjúkdóm (MMSE heildarstigatala á grunnlínu 10-22). Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með memantíni komu fram tölfræðilega marktækt betri áhrif en hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu við aðal endapunkta: skali varðandi mat á Alzheimer sjúkdómi ADAS-cog ($p = 0,003$) og CIBIC-plus ($p = 0,004$) í 24. viku síðustu athugun haldið áfram (LOCF). Í annari slembiraðaðri rannsókn á einlyfja meðferð á vægum til miðlungs Alzheimers-sjúkdómi tóku 470 sjúklingar þátt (MMSE heildarstigatala á grunnlínu 11-23). Í framsýnu frumgreiningunni (prospectively defined primary analysis) fengust ekki tölfræðilega marktækar niðurstöður við aðal endapunkt virkni (primary efficacy endpoint) eftir 24 vikur.

Í safngreiningu (meta-analysis) á sjúklingum með miðlungs til alvarlegan Alzheimers-sjúkdóm (MMSE heildarstigatala < 20) á III. stigs, 6 mánaða rannsóknunum sex, með samanburði við lyfleysu (þar með talið einlyfja meðferðar rannsóknir og rannsóknir þar sem sjúklingarnir voru á óbreyttum skammti acetylcholinesterasa hemla) kom í ljós tölfræðilega marktækt meiri áhrif hjá memantínmeðhöndluðum sjúklingum á skilvits-, heildar- og starfrænt svið. Þegar samtímis versnun á öllum þremur sviðum kom fram hjá sjúklingum, sýndu niðurstöður tölfræðilega marktæk áhrif memantíns í að draga úr versnun, þar sem tvisvar sinnum fleiri sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu en þeir sem fengu memantín, sýndu versnun á öllum sviðunum þremur (21 % á móti 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Aðgengi memantíns er u.þ.b. 100 %. t_{max} er þrjár til átta klukkustundir. Ekkert bendir til þess að matur hafi áhrif á frásog memantíns.

Dreifing

Daglegir 20 mg skammtar leiða til stöðugar þéttni memantíns í sermi á bilinu 70-150 ng/ml (0,5-1 μ mol) með miklum frávikum milli einstaklinga. Þegar gefnir voru dagskammtar á bilinu 5-30 mg reiknaðist út 0,52 meðalhutfall mænuvökva (CSF)/sermis. Dreifirúmmál er um 10 l/kg. Prótínbinding memantíns í blóðvökva er um 45 %.

Umbrot

Í mönnum er um 80 % memantínskyldra efna í blóðrás til staðar sem móðurefnið. Helstu umbrotsefni í mönnum eru N-3,5-dímethyl-glúdantan, ísomerblanda 4- og 6-hýdroxýmementín og 1-nítrósó-3,5-dímethyl-adamantan. Ekkert þessara umbrotsefna sýnir blokkun á NMDA. Ekki hefur orðið vart neinna cýtókróm-P 450 umbrota *in vitro*.

Í rannsókn þar sem notað var geislavirkt 14 C-mementín til inntöku, skildist að meðaltali 84 % skammtsins innan 20 daga út, þar af voru rúm 99 % útskilin um nýru.

Brotthvarf

Memantín skilst út í einsveldisfalli með lokastuðul $t_{1/2}$ 60-100 klukkustundir. Hjá sjálfboðaliðum með óskerta nýrnastarfsemi er heildarúthreinsun (Cl_{tot}) um 170 ml/mín/1,73 m² og hluti heildarúthreinsunar úr nýrum næst með píplaseytingu.

Við nýrnaferlið kemur endurupptaka píplanna einnig við sögu, líklega fyrir milligöngu katjónaflutningspróteina. Útskilnaðarhraði memantíns um nýru þegar þvagið er basískt getur lækkað 7-9 falt (sjá kafla 4.4). Þvagið getur orðið basískt vegna gagngerrar breytingar á mataræði, til dæmis úr kjötfæði í jurtafæði, eða neyslu hárra skammta sýrubindandi lyfja.

Línulegt samband

Rannsóknir á sjálfboðaliðum hafa sýnt fram á línuleg lyfjahvörf í skömmtum á bilinu 10-40 mg.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Við 20 mg dagskammt memantíns er magn í mænuvökva (CSF) í samræmi við k_i -gildi (k_i = hömlunarfasti) memantíns, sem er 0,5 μ mol í framanverðum heilaberki manna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í skammtímarannsóknum á rottum veldur memantín, líkt og aðrir NMDA-blokkar, blöðrumyndun og drepni (Olney-skemmdir) í taugafrumum, en eingöngu eftir skammta sem leiddu til mjög mikillar tímabundinnar uppsöfnunar í sermi. Ósamhæfni hreyfinga (ataxia) og önnur forklínísk einkenni hafa verið undanfari blöðrumyndunar og dreps. Þar sem hvorki hefur orðið vart þessara áhrifa í langtíma rannsóknum á nagdýrum né á öðrum dýrum er klínískt gildi þessara niðurstaðna ekki þekkt.

Augnbreytinga varð vart tilviljanakennt í eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá nagdýrum og hundum, en ekki hjá öpum. Sérstök augnskoðun í klínískum rannsóknum á memantíni leiddi ekki í ljós neinar augnbreytingar.

Í nagdýrum varð vart við skerðingu fosfólípíða í gleypifrumum lungna vegna uppsöfnunar memantíns í leysiögnum. Þessi áhrif eru þekkt hjá öðrum virkum efnum með katjóníska vatns- og fitudræga eiginleika. Hugsanlega eru tengsl milli uppsöfnunarinnar og blöðrumyndunarinnar sem sást í lungunum. Þessara áhrifa varð aðeins vart við stóra skammta hjá nagdýrum. Klínískt gildi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Ekki varð vart neinnar litningaeiturvirkni eftir memantínpróf í stöðluðum rannsóknum. Ekkert benti til krabbameinsvalda í ævilöngum rannsóknum á músum og rottum. Memantín var ekki vansköpunarvaldur í rottum og kaninum, jafnvel við skammta með eituráhrif á móður og ekki varð vart neikvæðra áhrifa memantíns á frjósemi. Í rottum varð vart minni fósturvaxtar við skammta áþekka eða lítið eitt stærri en skammta manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni fyrir, 5/10/15/20 mg filmuhúðaðar töflur

Laktósaeinhýdrat
Örkristölluð sellulósa
Kísill, vatnsfrí kvoða
Crospóvídon
Magnesíumsterat

Töfluhúð fyrir, 5/10/15/20 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósa
Pólýsorbat 80
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E 171)

Aukalegt efni í 15 mg og 20 mg filmuhúðuðum töflum

Gult og rautt járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC-álþynna
Þynnupakkningar sem innihalda 28 töflur, þ.e. 7 töflur með 5 mg, 7 töflur með 10 mg, 7 töflur með 15 mg og 7 töflur með 20 mg.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/880/013

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04-12-2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. ágúst 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
memantínhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 8,31 mg af memantíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur.
14 filmuhúðaðar töflur.
28 filmuhúðaðar töflur.
30 filmuhúðaðar töflur.
42 filmuhúðaðar töflur.
50 filmuhúðaðar töflur.
56 filmuhúðaðar töflur.
98 filmuhúðaðar töflur.
100 filmuhúðaðar töflur.
112 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Einu sinni á dag.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 10 mg filmhúðaðar töflur
memantínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
memantínhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 8,31 mg af memantíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur.
14 x 1 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðaðar töflur
98 x 1 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Einu sinni á dag.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 10 mg filmhúðaðar töflur
memantínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
memantínhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 16,62 mg af memantíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Einu sinni á dag.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/880/009 28 filmuhúðaðar töflur.
EU/1/13/880/010 42 filmuhúðaðar töflur.
EU/1/13/880/011 56 filmuhúðaðar töflur.
EU/1/13/880/012 98 filmuhúðaðar töflur.
EU/1/13/880/015 14 filmuhúðaðar töflur.

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Memantine Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 20 mg filmhúðaðar töflur
memantínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 20 mg filmhúðaðar töflur
memantínhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 20 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 16,62 mg af memantíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur.
14 x 1 filmhúðaðar töflur
28 x 1 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðaðar töflur
98 x 1 filmhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Einu sinni á dag.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Memantine Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 10 mg filmhúðaðar töflur
memantínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 28 TÖFLUM – PAKKNING FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ – 4 VIKNA MEÐFERÐARÁÆTLUN

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 15 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
memantínhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 4,15 mg af memantíni.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 8,31 mg af memantíni.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 12,46 mg af memantíni.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af memantínhydróklóríði, samsvarandi 16,62 mg af memantíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Pakkning fyrir upphafsmeðferð.
Hver pakkning með 28 filmuhúðuðum töflum fyrir 4 vikna meðferðaráætlun inniheldur:
7 x Memantine Accord 5 mg.
7 x Memantine Accord 10 mg.
7 x Memantine Accord 15 mg.
7 x Memantine Accord 20 mg.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Einu sinni á dag.

Leitið til læknisins vegna áframhalds meðferðarinnar.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/880/013 28 filmhúðaðar töflur.

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 5 mg filmhúðaðar töflur
Memantine Accord 10 mg filmhúðaðar töflur
Memantine Accord 15 mg filmhúðaðar töflur
Memantine Accord 20 mg filmhúðaðar töflur

2. VIRK(T) EFNI

memantínhýdróklóríð

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmhúðaðar töflur, Memantine Accord 5 mg
7 filmhúðaðar töflur, Memantine Accord 10 mg
7 filmhúðaðar töflur, Memantine Accord 15 mg
7 filmhúðaðar töflur, Memantine Accord 20 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ein tafla á dag

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Vika 1

Vika 2

Vika 3

Vika 4

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Memantine Accord 5 mg filmhúðaðar töflur
Memantine Accord 10 mg filmhúðaðar töflur
Memantine Accord 15 mg filmhúðaðar töflur
Memantine Accord 20 mg filmhúðaðar töflur
memantínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur memantínhýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Memantine Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Memantine Accord
3. Hvernig nota á Memantine Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Memantine Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Memantine Accord og við hverju það er notað

Hvernig virkar Memantine Accord

Memantine Accord inniheldur virka efnið memantínhýdróklóríð.

Memantine Accord tilheyrir flokki lyfja sem kallaður er lyf við heilabilun.

Minnistap vegna Alzheimers-sjúkdóms stafar af truflun í boðskiptum heilans. Í heilanum eru svokallaðir N-meýtl-D-aspartat (NMDA) viðtakar sem bera áfram taugaboð sem eru mikilvæg þegar nám og minni er annars vegar. Memantine Accord tilheyrir lyfjahópi sem nefnist NMDA-viðtakablokkar. Memantine Accord hefur áhrif á NMDA-viðtakana og bætir sendingu taugaboða ásamt minni.

Við hverju er Memantine Accord notað

Memantine Accord er notað við meðferð sjúklinga sem haldnir eru miðlungs til alvarlegum Alzheimers-sjúkdómi.

2. Áður en byrjað er að nota Memantine Accord

Ekki má nota Memantine Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir memantínhýdróklóríði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Memantine Accord

- ef þú hefur fengið krampa
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall, eða ert með hjartabilun eða ómeðhöndlaðan háan blóðþrýsting.

Sé svo þarf að fylgjast grannt með meðferðinni og læknirinn þarf að meta reglulega klínískan ábata af notkun Memantine Accord.

Ef þú þjáist af skertri nýrnastarfsemi (nýrnakvilla) þarf læknirinn að fylgjast vel með nýrnastarfseminni og laga memantínskammtinn í samræmi við það ef það reynist nauðsynlegt.

Forðast ber samhliða notkun lyfja sem heita amantadín (til meðferðar við Parkinsonssjúkdómi), ketamín (efni sem yfirleitt er notað til svæfingar), dextrómetorfan (yfirleitt notað til meðferðar við hósta) og annarra NMDA-blokka.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með því að börn og unglingar undir 18 ára aldri noti Memantine Accord.

Notkun annarra lyfja samhliða Memantine Accord

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Áhrif eftirtalinna lyfja kunna að breytast við notkun Memantine Accord og læknir kann að þurfa að endurskoða skammtinn sem notaður er af þeim:

amantadín, ketamín, dextrómetorfan

dantrólen, baklófen

címetidín, ranítidín, prókaínamíð, kínidín, kínín, nikótín

hýdróklórtíazíð (eða lyfjablöndur sem innihalda hýdróklórtíazíð)

andkólínvirk lyf (lyf sem almennt eru notuð við hreyfitruflunum eða iðrakveisu)

krampalosandi lyf (lyf sem eru notuð við og til að fyrirbyggja krampaköst)

barbítúrefni (svefnlyf)

dópamínvirk efni (efni eins og L-dópa og brómókriptín)

sefandi lyf (notuð við geðtruflunum)

blóðþynningarlyf til inntöku.

Komi til sjúkrahúsdvalar skal láta lækninn vita af notkun Memantine Accord.

Notkun Memantine Accord með mat eða drykk

Rétt er að láta lækni vita ef ætlunin er að breyta verulega um mataræði eða ef því hefur verið breytt nýlega (t.d. ef venjulegu mataræði er hætt og tekið upp strangt jurtafæði) eða ef maður þjáist af nýrnaríplublóðsýringu (RTA, of mikil sýrumyndun í blóði sem stafar af nýrnabilun (lélegri starfsemi nýrna)) eða verulegri þvagfærasýkingu (þvagfærin eru kerfið sem þvag rennur um), þar sem læknirinn þarf ef til vill að endurskoða skammtinn.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki er mælt með því að þungaðar konur noti memantín.

Brjóstgjöf

Konur sem taka Memantine Accord ættu ekki að hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Læknirinn segir til um það hvort sjúklingi sé óhætt að aka og nota vélar, sjúkdómsins vegna. Viðbragðssnerpan kann að breytast við notkun Memantine Accord og þannig dregið úr hæfni til aksturs og stjórnunar véla.

Memantine Accord inniheldur laktósa.

Þetta lyf inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað. Læknirinn mun veita þér ráðleggingar.

3. Hvernig nota á Memantine Accord

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Ráðlagður skammtur af Memantine Accord fyrir fullorðna og aldraða sjúklinga er 20 mg einu sinni á dag. Til þess að draga úr hættu af aukaverkunum er farið upp í þennan skammt með því að fylgja eftirfarandi meðferðarskema:

vika 1	hálf 10 mg tafla
vika 2	ein 10 mg tafla
vika 3	ein og hálf 10 mg tafla
vika 4 og eftir það	tvær 10 mg töflur einu sinni á dag

Venjan er að byrja á hálfri töflu einu sinni á dag (1 x 5 mg) fyrstu vikuna. Skammturinn er aukinn í eina töflu einu sinni á dag (1 x 10 mg) í aðra vikuna og eina og hálf töflu einu sinni á dag (1 x 15 mg) þriðju vikuna. Frá fjórðu viku er skammturinn yfirleitt 2 töflur einu sinni á dag (1 x 20 mg).

Skammtur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Sé sjúklingur með skerta nýrnastarfsemi ákveður læknirinn hvaða skammtur hæfir best. Sé svo ætti læknirinn að fylgjast reglulega með nýrnastarfseminni.

Lyfjagjöf

Gefa á Memantine Accord til inntöku einu sinni á dag. Lyfið á að taka reglulega og á sama tíma á hverjum degi til að ná sem bestum árangri. Töflurnar á að gleypa með dálitlu vatni. Töflurnar má taka með eða án matar.

Lengd meðferðar

Halda skal áfram að taka Memantine Accord eins lengi og það kemur að gagni. Læknirinn ætti að meta meðferðina reglubundið.

Ef notaður er stærri skammtur Memantine Accord en mælt er fyrir um

- Almenn ætti ekki að stafa hætta af því að taka of mikið af Memantine Accord. Yfirleitt verður vart aukinna einkenna af því tagi sem lýst er í 4. kafla: „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- Ef tekinn er allt of stór skammtur af Memantine Accord skal hafa samband við lækni eða leita læknisráða, þar sem læknishjálp kann að vera nauðsynleg.

Ef gleymist að taka Memantine Accord

- Ef í ljós kemur að gleymst hefur að taka Memantine Accord skammtinn á að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Almennt eru aukaverkanirnar vægar til miðlungs alvarlegar.

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur, syfja, hægðatregða, hækkun lifrarprófa, sundl, jafnvægistruflanir, mæði, háþrýstingur og ofnæmi fyrir lyfinu.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Þreyta, sveppasýkingar, ringlun, ofskynjanir, uppköst, óeðlilegt göngulag, hjartabilun og segamyndun í bláæðum (blóðtappamyndun/blóðsegarek).

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Krampar.

Ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Bólga í brisi, bólga í lifur (lifrabólga) og geðrofseinkenni.

Samband hefur verið sett milli Alzheimers-sjúkdóms og þunglyndis, sjálfsvígshugsana og sjálfsvíga. Tilvik um þetta hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum í meðferð með memantíni.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Memantine Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Memantine Accord eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnupakkningunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Memantine Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er memantínhýdróklóríð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af memantínhýdróklóríði, samsvarandi 8,31 mg af memantíni.

- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristölluð sellulósa, vatnsfrí kísilkvoða, crosþóvídon og magnesíumsterat, allt í töflukjarna; hýprómellósa, pólýsorbat 80, makrógól 400, og títantvíoxíð (E 171), allt í töfluhúðinni.

Lýsing á útliti Memantine Accord og pakkningastærðir

Memantine Accord filmuhúðaðar töflur eru hvítar, aflangar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru og ígreypu „MT“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á annarri hliðinni og „10“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á hinni hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

Memantine Accord filmuhúðaðar töflur fást í þynnupakkningum (PVC/PE/PVDC-álþynna) sem innihalda 14 töflur, 28 töflur, 30 töflur, 42 töflur, 50 töflur, 56 töflur, 98 töflur, 100 töflur eða 112 töflur. Memantine Accord filmuhúðaðar töflur fást einnig í rifgötuðum, stakskammta þynnum með dagatali í pakkningastærðum með 14x1, 28x1, 56x1 eða 98x1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

memantine Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur Memantínhýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Memantine Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Memantine Accord
3. Hvernig nota á Memantine Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Memantine Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Memantine Accord og við hverju það er notað

Hvernig virkar Memantine Accord

Memantine Accord inniheldur virka efnið memantínhýdróklóríð.

Memantine Accord tilheyrir flokki lyfja sem kallaður er lyf við heilabilun.

Minnistap vegna Alzheimers-sjúkdóms stafar af truflun í boðskiptum heilans. Í heilanum eru svokallaðir N-metýl-D-aspartat (NMDA) viðtakar sem bera áfram taugaboð sem eru mikilvæg þegar nám og minni er annars vegar. Memantine Accord tilheyrir lyfjahópi sem nefnist NMDA-viðtakablokkar. Memantine Accord hefur áhrif á NMDA-viðtakana og bætir sendingu taugaboða ásamt minni.

Við hverju er Memantine Accord notað

Memantine Accord er notað við meðferð sjúklinga sem haldnir eru miðlungs til alvarlegum Alzheimers-sjúkdómi.

2. Áður en byrjað er að nota Memantine Accord

Ekki má nota Memantine Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir memantínhýdróklóríði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Memantine Accord

- ef þú hefur fengið krampa
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall, eða ert með hjartabilun eða ómeðhöndlaðan háan blóðþrýsting.

Sé svo þarf að fylgjast grannt með meðferðinni og læknirinn þarf að meta reglulega klínískan ábata af notkun Memantine Accord.

Ef þú þjáist af skertri nýrnastarfsemi (nýrnakvilla) þarf læknirinn að fylgjast vel með nýrnastarfseminni og laga memantínskammtinn í samræmi við það ef það reynist nauðsynlegt.

Forðast ber samhliða notkun lyfja sem heita amantadín (til meðferðar við Parkinsonssjúkdómi), ketamín (efni sem yfirleitt er notað til svæfingar), dextrómetorfan (yfirleitt notað til meðferðar við hósta) og annarra NMDA-blokka.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með því að börn og unglingar undir 18 ára aldri noti Memantine Accord.

Notkun annarra lyfja samhliða Memantine Accord

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Áhrif eftirtalinna lyfja kunna að breytast við notkun Memantine Accord og læknir kann að þurfa að endurskoða skammtinn sem notaður er af þeim:

- amantadín, ketamín, dextrómetorfan
- dantrólen, baklófen
- címetidín, ranítidín, prókaínamíð, kínidín, kínín, níkótín
- hýdróklórtíazíð (eða lyfjablöndur sem innihalda hýdróklórtíazíð)
- andkólínvirk lyf (lyf sem almennt eru notuð við hreyfitruflunum eða iðrakveisu)
- krampalosandi lyf (lyf sem eru notuð við og til að fyrirbyggja krampaköst)
- barbítúrefni (svefnlyf)
- dópamínvirk efni (efni eins og L-dópa og brómókriptín)
- sefandi lyf (notuð við geðtruflunum)
- blóðþynningarlyf til inntöku

Komi til sjúkrahúsdvalar skal láta lækninn vita af notkun Memantine Accord.

Notkun Memantine Accord með mat eða drykk

Rétt er að láta lækni vita ef ætlunin er að breyta verulega um mataræði eða ef því hefur verið breytt nýlega (t.d. ef venjulegu mataræði er hætt og tekið upp strangt jurtafæði) eða ef maður þjáist af nýrnapiþublóðsýringu (RTA, of mikil sýrumyndun í blóði sem stafar af nýrnabilun (lélegri starfsemi nýrna)) eða verulegri þvagfærasýkingu (þvagfærin eru kerfið sem þvag rennur um), þar sem læknirinn þarf ef til vill að endurskoða skammtinn.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki er mælt með því að þungaðar konur noti memantín.

Brjóstagjöf

Konur sem taka Memantine Accord ættu ekki að hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Læknirinn segir til um það hvort sjúklingi sé óhætt að aka og nota vélar, sjúkdómsins vegna. Viðbragðssnerpan kann að breytast við notkun Memantine Accord og þannig dregið úr hæfni til aksturs og stjórnunar véla.

Memantine Accord inniheldur laktósa.

Þetta lyf inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað. Læknirinn mun veita þér ráðleggingar.

3. Hvernig nota á Memantine Accord

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Ráðlagður skammtur af Memantine Accord fyrir fullorðna og aldraða sjúklinga er 20 mg einu sinni á dag. Til þess að draga úr hættu af aukaverkunum er þessum skammti náð með því að stighækka hann samkvæmt eftirfarandi meðferðaráætlun. Aðrir töflustyrkleikar fást til að stighækka skammta.

Í upphafi meðferðar er byrjað á að nota Memantine Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur einu sinni á dag. Þessi skammtur er aukinn vikulega um 5 mg þar til ráðlögðum (viðhalds-) skammti er náð. Ráðlagður viðhaldsskammtur er 20 mg einu sinni á dag en því takmarki er náð í byrjun fjórðu viku.

Skammtur hjá sjúklingum sem þjást af skertri nýrnastarfsemi

Sé sjúklingur með skerta nýrnastarfsemi ákveður læknirinn hvaða skammtur hæfir best. Sé svo ætti læknirinn að fylgjast reglulega með nýrnastarfseminni.

Lyfjagjöf

Gefa á Memantine Accord til inntöku einu sinni á dag. Lyfið á að taka reglulega og á sama tíma á hverjum degi til að ná sem bestum árangri. Töflurnar á að gleypa með dálitlu vatni. Töflurnar má taka með eða án matar.

Lengd meðferðar

Halda skal áfram að taka Memantine Accord eins lengi og það kemur að gagni. Læknirinn ætti að meta meðferðina reglubundið.

Ef notaður er stærri skammtur Memantine Accord en mælt er fyrir um

- Almenn ætti ekki að stafa hættu af því að taka of mikið af Memantine Accord. Yfirleitt verður vart aukinna einkenna af því tagi sem lýst er í 4. kafla: „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- Ef tekinn er allt of stór skammtur af Memantine Accord skal hafa samband við lækni eða leita læknisráða, þar sem læknishjálpið kann að vera nauðsynleg.

Ef gleymist að taka Memantine Accord

- Ef í ljós kemur að gleymst hefur að taka Memantine Accord skammtinn á að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Almennt eru aukaverkanirnar vægar til miðlungs alvarlegar.

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Höfuðverkur, syfja, hægðatregða, hækkun lifrarprófa, sundl, jafnvægistruflanir, mæði, háþrýstingur og ofnæmi fyrir lyfinu

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Preyta, sveppasýkingar, ringlun, ofskynjanir, uppköst, óeðlilegt göngulag, hjartabilun og segamyndun í bláæðum (blóðtappamyndun/blóðsegarek)

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Krampar

Ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Bólga í brisi, bólga í lifur (lifrabólga) og geðrofseinkenni

Samband hefur verið sett milli Alzheimers-sjúkdóms og þunglyndis, sjálfsvígshugsana og sjálfsvíga. Tilvik um þetta hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum í meðferð með memantíni.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Memantine Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Memantine Accord eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnupakkningunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Aðrar upplýsingar

Memantine Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er memantínhýdróklóríð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af memantínhýdróklóríði, samsvarandi 16,62 mg af memantíni.
- Önnur innihaldsefni eru lakatósaeinhýdrat, örkristölluð sellulósa, vatnsfrí kísilkvoða crosópóvídon og magnesíumsterat, allt í töflukjarna; hýprómellósa, pólýsorbat 80, makrógól 400, títantvíoxíð (E 171), rautt járnnoxíð (E 172) og gult járnnoxíð (E 172), allt í töfluhúðinni.

Lýsing á útliti Memantine Accord og pakkningastærðir

Memantine Accord filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar til grárauðar, aflangar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru og ígreypnar með „MT“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á annarri hliðinni og „20“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Memantine Accord filmuhúðaðar töflur fást í þynnupakkningum (PVC/PE/PVDC-álþynnum) sem innihalda 14 töflur, 28 töflur, 42 töflur, 56 töflur eða 98 töflur. Memantine Accord filmuhúðaðar töflur fást einnig í rifgötuðum, stakskammta þynnum með dagatali í pakkningastærðum með 14x1, 28x1, 56x1 eða 98x1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Memantine Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 15 mg filmuhúðaðar töflur
Memantine Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
memantínhýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Memantine Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Memantine Accord
3. Hvernig nota á Memantine Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Memantine Accord
6. Aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Memantine Accord og við hverju það er notað

Hvernig virkar Memantine Accord

Memantine Accord inniheldur virka efnið memantínhýdróklóríð.

Memantine Accord tilheyrir flokki lyfja sem kallaður er lyf við heilabilun.

Minnistap vegna Alzheimers-sjúkdóms stafar af truflun í boðskiptum heilans. Í heilanum eru svokallaðir N-metýl-D-aspartat (NMDA) viðtakar sem bera áfram taugaboð sem eru mikilvæg þegar nám og minni er annars vegar. Memantine Accord tilheyrir lyfjahópi sem nefnist NMDA-viðtakablokkar. Memantine Accord hefur áhrif á NMDA-viðtakana og bætir sendingu taugaboða ásamt minni.

Við hverju er Memantine Accord notað

Memantine Accord er notað við meðferð sjúklinga sem haldnir eru miðlungs til alvarlegum Alzheimers-sjúkdómi.

2. Áður en byrjað er að nota Memantine Accord

Ekki má nota Memantine Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir memantínhýdróklóríði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Memantine Accord

- ef þú hefur fengið krampa
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall, eða ert með hjartabilun eða ómeðhöndlaðan háan blóðþrýsting.

Sé svo þarf að fylgjast grannt með meðferðinni og lækningun þarf að meta reglulega klínískan ábata af töku Memantine Accord.

Ef þú þjáist af skertri nýrnastarfsemi (nýrnakvilla) þarf lækningun að fylgjast vel með nýrnastarfseminni og laga memantínskammtinn í samræmi við það ef það reynist nauðsynlegt.

Forðast ber samhliða notkun lyfja sem heita amantadín (til meðferðar við Parkinsonssjúkdómi), ketamín (efni sem yfirleitt er notað til svæfingar), dextrómetorfan (yfirleitt notað til meðferðar við hósta) og annarra NMDA-blokka.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með því að börn og unglingar undir 18 ára aldri noti Memantine Accord.

Notkun annarra lyfja samhliða Memantine Accord

Látið lækningun eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Áhrif eftirtalinn lyfja kunna að breytast við notkun Memantine Accord og lækningun kann að þurfa að endurskoða skammtinn sem notaður er af þeim:

amantadín, ketamín, dextrómetorfan

dantrólen, baklófen

címetidín, ranítidín, prókaínamíð, kínidín, kínín, nikótín

hýdróklórtíazíð (eða lyfjablöndur sem innihalda hýdróklórtíazíð)

andkólínvirk lyf (lyf sem almennt eru notuð við hreyfitruflunum eða iðrakveisu)

krampalosandi lyf (lyf sem eru notuð við og til að fyrirbyggja krampaköst)

barbítúrefni (svefnlyf)

dóþamínvirk efni (efni eins og L-dópa og brómókriptín)

sefandi lyf (notuð við geðtruflunum)

blóðþynningarlyf til inntöku

Komi til sjúkrahúsdvalar skal láta lækningun vita af notkun Memantine Accord.

Notkun Memantine Accord með mat eða drykk

Rétt er að láta lækningun vita ef ætlunin er að breyta verulega um mataræði eða ef því hefur verið breytt nýlega (t.d. ef venjulegu mataræði er hætt og tekið upp strangt jurtafæði) eða ef maður þjáist af nýrnarþublóðsýringu (RTA, of mikil sýrumyndun í blóði sem stafar af nýrnabilun (lélegri starfsemi nýrna)) eða verulegri þvagfærasýkingu (þvagfærin eru kerfið sem þvag rennur um), þar sem lækningun þarf ef til vill að endurskoða skammtinn.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningun eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað

Meðganga

Ekki er mælt með því að þungaðar konur noti memantín.

Brjóstgjöf

Konur sem taka Memantine Accord ættu ekki að hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Lækningun segir til um það hvort sjúklingi sé óhætt að aka og nota vélar, sjúkdómsins vegna.

Viðbragðssnerpan kann að breytast við notkun Memantine Accord og þannig dregið úr hæfni til aksturs og stjórnnunar véla.

Memantine Accord inniheldur laktósa.

Þetta lyf inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað. Læknirinn mun veita þér ráðleggingar.

3. Hvernig nota á Memantine Accord

Aðeins skal nota pakkninguna fyrir Memantine Accord upphafsmeðferð í upphafi meðferðar með Memantine Accord.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Ráðlögðum skammti, 20 mg á dag, er náð með því að stighækka skammtinn af Memantine Accord á fyrstu 3 vikum meðferðar. Meðferðaráætlunin kemur einnig fram á pakkningu fyrir upphafsmeðferð. Takið eina töflu einu sinni á dag.

Vika 1 (dagur 1-7):

Takið eina 5 mg töflu einu sinni á dag (hvít) í 7 daga.

Vika 2 (dagur 8-14):

Takið eina 10 mg töflu einu sinni á dag (hvít með deiliskoru) í 7 daga.

Vika 3 (dagur 15-21):

Takið eina 15 mg töflu einu sinni á dag (appelsínugul til gráappelsínugul) í 7 daga.

Vika 4 (dagur 22-28):

Takið eina 20 mg filmuhúðaða töflu á dag (ljósrauð til grárauð með deiliskoru) í 7 daga.

vika 1	5 mg tafla
vika 2	10 mg tafla
vika 3	15 mg tafla
vika 4 og eftir það	20 mg töflur einu sinni á dag

Viðhaldsskammtur

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 20 mg einu sinni á dag.

Leitið til læknis áður en meðferð er haldið áfram.

Skammtur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Sé sjúklingur með skerta nýrnastarfsemi ákveður læknirinn hvaða skammtur hæfir best. Sé svo ætti læknirinn að fylgjast reglulega með nýrnastarfseminni.

Lyfjagjöf

Gefa á Memantine Accord til inntöku einu sinni á dag. Lyfið á að taka reglulega og á sama tíma á hverjum degi til að ná sem bestum árangri. Töflurnar á að gleypa með dálitlu vatni. Töflurnar má taka með eða án matar.

Lengd meðferðar

Halda skal áfram að taka Memantine Accord eins lengi og það kemur að gagni. Læknirinn ætti að meta meðferðina reglubundið.

Ef notaður er stærri skammtur Memantine Accord en mælt er fyrir um

- Almenn tætti ekki að stafa hættu af því að taka of mikið af Memantine Accord. Yfirleitt verður vart aukinna einkenna af því tagi sem lýst er í 4. kafla: „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- Ef tekinn er allt of stór skammtur af Memantine Accord skal hafa samband við lækni eða leita læknisráða, þar sem læknishjálp kann að vera nauðsynleg.

Ef gleymist að taka Memantine Accord

- Ef í ljós kemur að gleymst hefur að taka Memantine Accord skammtinn á að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til lækni eða lyfjafræðings ef þörf er á frekar upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Almennt eru aukaverkanirnar vægar til miðlungs alvarlegar.

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Höfuðverkur, syfja, hægðatregða, hækkun lifrarprófa, sundl, jafnvægistruflanir, mæði, háþrýstingur og ofnæmi fyrir lyfinu

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Þreyta, sveppasýkingar, ringlun, ofskynjanir, uppköst, óeðlilegt göngulag, hjartabilun og segamyndun í bláæðum (blóðtappamyndun/blóðsegarek)

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Krampar

Ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Bólga í brisi, bólga í lifur (lifrabólga) og geðrofseinkenni

Samband hefur verið sett milli Alzheimers-sjúkdóms og þunglyndis, sjálfsvígshugsana og sjálfsvíga. Tilvik um þetta hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum í meðferð með memantíni.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Memantine Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Memantine Accord eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnupakkningunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Memantine Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er memantínhýdróklóríð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5/10/15/20 mg af memantínhýdróklóríði, samsvarandi 4,15/8,31/12,46/16,62 mg af memantíni.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkrístölluð sellulósa, vatnsfrí kísilkvoða, crospóvídon og magnesíumsterat, allt í töflukjarna; hýprómellósa, pólýsorbat 80, makrógól 400, títantvíoxíð (E 171), og auk þess í Memantine Accord 15 mg og Memantine Accord 20 mg filmuhúðuðum töflum gult og rautt járnnoxíð (E 172), allt í töfluhúðinni.

Lýsing á útliti Memantine Accord og pakkingastærðir

Memantine Accord 5 mg filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar, aflangar, filmuhúðaðar töflur með ígreypstu „MT“ annarri hliðinni og „5“ á hinni hliðinni.

Memantine Accord 10 mg filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar, aflangar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru og ígreypstu „MT“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á annarri hliðinni og „10“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Memantine Accord 15 mg filmuhúðuðu töflurnar eru appelsínugular til gráappelsínugular, aflangar, filmuhúðaðar töflur með ígreypstu „MT“ á annarri hliðinni og „15“ á hinni hliðinni.

Memantine Accord 20 mg filmuhúðuðu töflurnar eru ljósrauðar til grárauðar, aflangar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru og ígreypstar með „MT“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á annarri hliðinni og „20“ sem skipt er í tvennt af deiliskorunni á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Ein pakking fyrir upphafsmeðferð inniheldur 28 töflur í 4 þynnupakkingum með 7 töflum af Memantine Accord 5 mg, 7 töflum af Memantine Accord 10 mg, 7 töflum af Memantine Accord 15 mg, 7 töflum af Memantine Accord 20 mg.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.