

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 8,31 mg de memantina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 183,13 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, branco, oblongo e com ranhura, com a marcação “MT” dividida pela ranhura num lado e “10” dividida pela ranhura no outro.

O comprimido revestido por película pode ser dividido em doses iguais.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer. A terapêutica só deve ser iniciada se estiver disponível um prestador de cuidados para monitorizar regularmente a toma do medicamento pelo doente. O diagnóstico deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais. A tolerabilidade e a dosagem da memantina devem ser reavaliadas regularmente, preferencialmente 3 meses após o início do tratamento. Após este período, o benefício clínico da memantina e a tolerabilidade do doente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente de acordo com as normas orientadoras clínicas atuais. O tratamento de manutenção pode prolongar-se enquanto existir benefício terapêutico e tolerabilidade ao tratamento com memantina por parte do doente. A interrupção da terapêutica com memantina deve ser considerada quando deixar de existir evidência do efeito terapêutico ou se o doente não tolerar o tratamento.

#### *Adultos*

##### Titulação da dose

A dose diária máxima é de 20 mg por dia. De forma a reduzir o risco de efeitos indesejáveis, a dose de manutenção é atingida através do aumento gradual de 5 mg por semana ao longo das primeiras 3 semanas, segundo o método seguinte:

##### Semana 1 (dia 1-7):

O doente deve tomar metade de um comprimido revestido por película de 10 mg (5 mg) por dia durante 7 dias.

##### Semana 2 (dia 8-14):

O doente deve tomar um comprimido revestido por película de 10 mg (10 mg) por dia durante 7 dias.

Semana 3 (15-21):

O doente deve tomar um comprimido revestido por película de 10 mg e mais meio (15 mg) por dia durante 7 dias.

Semana 4 e seguintes:

O doente deve tomar dois comprimidos revestidos por película de 10 mg (20 mg) por dia.

Dose de manutenção

A dose de manutenção recomendada é de 20 mg por dia.

*Idosos*

Com base nos estudos clínicos, a dose recomendada para doentes de idade superior a 65 anos é de 20 mg por dia (dois comprimidos de 10 mg, uma vez por dia) tal como descrito anteriormente.

*Compromisso renal*

Em doentes com a função renal ligeiramente alterada (depuração da creatinina 50-80 ml/min) não é necessário ajuste de dose. Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min), a dose diária deverá ser reduzida para 10 mg por dia. Se bem tolerada após, pelo menos 7 dias de tratamento, a dose deverá ser aumentada até 20 mg/dia de acordo com o esquema de titulação padrão. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 5-29 ml/min) a dose diária deverá ser 10 mg por dia.

*Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A e Child-Pugh B) não há necessidade de ajuste de dose. Não estão disponíveis dados de utilização de memantina em doentes com compromisso hepático grave. Não é recomendada a administração de Memantina Accord em doentes com compromisso hepático grave.

*Crianças e adolescentes*

Não é recomendada a utilização de Memantina Accord em crianças com menos de 18 anos devido à inexistência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Memantina Accord deve ser administrado uma vez por dia e deve ser tomado à mesma hora, todos os dias. Os comprimidos revestidos por película podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

É recomendada precaução em doentes com epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou com fatores predisponentes para epilepsia.

A utilização concomitante de antagonistas do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina, cetamina ou o dextrometorfano, deverá ser evitada. Estas substâncias atuam no mesmo sistema recetor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas [principalmente relacionadas com o sistema nervoso central (SNC)] poderão ser mais frequentes ou mais acentuadas (ver também a secção 4.5).

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina (ver secção 5.2 “Eliminação”) requererão uma monitorização cuidadosa do doente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta, por exemplo uma mudança de dieta carnívora para vegetariana ou a toma em grande quantidade de produtos

gástricos tampão com efeito alcalinizante. Para além disso, o pH da urina pode ser elevado por episódios de acidose tubular renal (ATR) ou infeções graves das vias urinárias provocadas por bactérias *Proteus*.

Na maioria dos estudos clínicos, foram excluídos de participar os doentes com enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva descompensada (NYHA III-IV) ou com hipertensão não controlada. Consequentemente, os dados disponíveis são limitados e os doentes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

#### Excipientes

Memantina Accord contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Devido aos efeitos farmacológicos e ao mecanismo de ação da memantina, poderão ocorrer as seguintes interações:

- O modo de ação sugere que os efeitos da L-dopa, dos agonistas dopaminérgicos e dos anticolinérgicos poderão ser amplificados pelo tratamento concomitante com antagonistas NMDA, como a memantina. Os efeitos de barbitúricos e neurolépticos poderão ser reduzidos. A administração concomitante de memantina e dos agentes antiespasmódicos, dantroleno ou baclofeno, pode alterar os efeitos destes medicamentos, podendo ser necessário um ajuste da dose.
- A utilização concomitante de memantina e amantadina deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambas as substâncias são antagonistas do NMDA, quimicamente relacionados. A mesma recomendação poderá aplicar-se para a cetamina e o dextrometorfano (ver também secção 4.4). Existe um relatório de caso clínico publicado de um possível risco da combinação da memantina com fenitoína.
- Outras substâncias ativas, como a cimetidina, ranitidina, procaínamida, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de catiões que a amantadina, também poderão interagir com a memantina, conduzindo a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
- É possível que haja uma redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT), quando esta, ou qualquer combinação contendo hidroclorotiazida, são administradas concomitantemente com memantina.
- No âmbito da experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento do quociente normalizado internacional (INR) em doentes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-se uma monitorização rigorosa do tempo de protrombina ou do INR em doentes a tomar simultaneamente anticoagulantes orais.

Em estudos farmacocinéticos (PK) de dose única realizados em sujeitos jovens e saudáveis, não se observou qualquer interação relevante substância ativa/ substância ativa da memantina com gliburide/metformina ou com o donepezilo.

Num estudo clínico em indivíduos jovens e saudáveis não se observou qualquer efeito relevante da memantina na farmacocinética da galantamina.

A memantina não inibiu as CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, a flavina monooxigenase, epóxido hidrolase ou a sulfatação *in vitro*.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados clínicos sobre administração de memantina a grávidas. Estudos em animais, indicam potencialidade para a redução do crescimento intrauterino a níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos (ver secção 5.3). O **risco** potencial para o ser humano é desconhecido. A memantina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessária.

#### Amamentação

Não se sabe se a memantina é excretada no leite humano, embora, tendo em consideração a lipofilia da substância, seja provável que esta excreção possa ocorrer. Mulheres que tomem memantina não devem amamentar.

#### Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos derivados do uso da memantina em estudos não clínicos de fertilidade masculina e feminina.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Normalmente, a doença de Alzheimer moderada a grave provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Para além disso, os efeitos de memantina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados, pelo que os doentes em ambulatório devem ser avisados para terem cuidados especiais.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos sobre demência ligeira a grave, envolvendo 1.784 doentes tratados com memantina e 1595 doentes tratados com placebo, as taxas globais de incidência de reações adversas com memantina não foram diferentes das do tratamento com placebo; as reações adversas foram normalmente de gravidade ligeira a moderada. As reações adversas mais frequentes e que registaram uma maior incidência no grupo de memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6,3% vs 5,6%, respetivamente), cefaleias (5,2% vs 3,9%), obstipação (4,6% vs 2,6%), sonolência (3,4% vs 2,2%) e hipertensão (4,1% vs 2,8%).

A tabela seguinte lista todas as reações adversas registadas durante os estudos clínicos com memantina e desde que foi introduzida no mercado. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, usando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e Infestações	Pouco frequentes	Infeções Fúngicas
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade ao medicamento
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Desconhecido	Sonolência Confusão Alucinações <sup>1</sup> Reações psicóticas <sup>2</sup>

Doenças do sistema nervoso	Frequentes Frequentes Pouco frequentes Muito raros	Tonturas Alterações do equilíbrio Alterações no modo de andar Convulsões
Cardiopatias	Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Frequentes Pouco frequentes	Hipertensão Trombose venosa/tromboembolia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes Pouco frequentes Desconhecido	Obstipação Vómitos Pancreatite <sup>2</sup>
Afeções hepatobiliares	Frequentes Desconhecido	Valores analíticos elevados da função hepática Hepatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes Pouco frequentes	Cefaleias Fadiga

<sup>1</sup> As alucinações foram essencialmente observadas em doentes com doença de Alzheimer grave.

<sup>2</sup> Casos isolados notificados no âmbito da experiência pós-comercialização.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

A doença de Alzheimer tem sido associada a depressão, ideação suicida e suicídio. Na fase de experiência pós-comercialização estes efeitos foram notificados em doentes tratados com memantina.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)\*.

## **4.9 Sobredosagem**

Existe experiência limitada de sobredosagem obtida a partir dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização.

#### Sintomas

Sobredosagens relativamente acentuadas (200 mg e 105 mg/dia durante 3 dias, respetivamente) têm sido associadas a sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia ou a nenhum sintoma. Em casos de sobredosagem abaixo dos 140 mg, ou de dose desconhecida, os doentes revelaram sintomas com origem no sistema nervoso central (confusão, torpor, sonolência, vertigens, instabilidade psicomotora, agressão, alucinações e alterações na forma de andar) e/ou de origem gastrointestinal (vómitos e diarreia).

Nos casos mais extremos de sobredosagem, o doente sobreviveu a uma toma oral de um total de 2.000 mg de memantina com efeitos no sistema nervoso central (coma durante 10 dias, seguido de diplopia e instabilidade psicomotora). O doente recebeu tratamento sintomático e plasmaferese. O doente recuperou sem sequelas permanentes.

Num outro caso de sobredosagem acentuada, o doente também sobreviveu e recuperou. O doente recebeu 400 mg de memantina oral. O doente apresentou sintomas relacionados com o sistema nervoso central tais como instabilidade psicomotora, psicose, alucinações visuais, proconvulsões, sonolência, estupor e perda de consciência.

## Tratamento

Em caso de sobredosagem, o tratamento deverá ser sintomático. Não está disponível nenhum antídoto específico para intoxicações e sobredosagens. Devem ser utilizados sempre que apropriado os procedimentos clínicos standard para a remoção da substância ativa, como por exemplo lavagem gástrica, *carbo medicinalis* (interrupção da recirculação entero-hepática potencial), acidificação da urina ou diurese forçada.

Em caso de sinais e sintomas de sobrestimulação geral de sistema nervoso central (SNC), deverá ser considerado um tratamento clínico sintomático cuidadoso.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos antidemência, código ATC: N06DX01.

Existem cada vez mais evidências de que as perturbações na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos recetores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa.

A memantina é um antagonista não competitivo de recetores NMDA, de afinidade moderada e dependente da voltagem. Modula os efeitos de níveis tónicos patologicamente elevados de glutamato que poderão levar à disfunção neuronal.

### Estudos clínicos

Num estudo piloto de utilização na memantina em monoterapia levado a cabo numa população de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais do mini exame do estado mental (MMSE) compreendidos entre 3 e 14) foi incluído um total de 252 doentes em ambulatório. O estudo demonstrou efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo aos 6 meses (análise dos casos observados pela impressão de alteração baseada na entrevista do clínico (CIBIC-plus):  $p = 0,025$ ; estudo cooperativo da doença de Alzheimer – atividades da vida diária (ADCS-ADLsev):  $p = 0,003$ ; painel de avaliação de incapacidade grave (SIB):  $p = 0,002$ ).

Um estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia no tratamento da doença de Alzheimer ligeira a moderada (resultados totais basais do MMSE compreendidos entre 10-22) incluiu 403 doentes. Os doentes tratados com memantina apresentaram um efeito estatisticamente significativo melhor do que os doentes que receberam placebo, relativamente aos parâmetros primários: escala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-cog) ( $p = 0,003$ ) e CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) na Semana 24 com base na observação mais recente (LOCF). Num outro estudo em monoterapia na doença de Alzheimer ligeira a moderada, foi randomizado um total de 470 doentes (resultados totais basais do MMSE de 11-23).

Na análise primária definida prospetivamente, não se observou significância estatística relativamente aos parâmetros de eficácia primários na Semana 24.

A meta-análise dos dados dos doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais de MMSE abaixo de 20), resultante dos 6 estudos clínicos de fase III, controlados com placebo, com 6 meses de duração (incluindo estudos em monoterapia e estudos nos quais os doentes recebiam uma dose fixa de um inibidor da acetilcolinesterase) demonstrou a existência de um efeito estatisticamente significativo a favor da memantina como tratamento nos domínios cognitivo, global e funcional. Nos casos em que os doentes apresentavam um agravamento simultâneo nos três domínios, verificou-se um benefício estatisticamente significativo da memantina na prevenção do agravamento clínico, uma vez que houve 2 vezes mais doentes do grupo placebo a apresentar sinais de agravamento nos três domínios do que no grupo da memantina (21% vs 11%,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100%. O  $t_{max}$  situa-se entre 3 e 8 horas. Não existem indicações de que os alimentos influenciem a absorção da memantina.

### Distribuição

Doses diárias de 20 mg resultam em concentrações plasmáticas de memantina no estado de equilíbrio entre 70-150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu$ mol) com grandes variações interindividuais. Aquando da administração de doses diárias de 5-30 mg, foi calculada uma taxa média líquido cefalorraquidiano (LCR)/soro de 0,52. O volume de distribuição é próximo de 10 l/kg. Cerca de 45% da memantina encontra-se ligada a proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

No ser humano, cerca de 80% das substâncias relacionadas com a memantina em circulação estão presentes como o composto original. Os metabolitos principais no ser humano são o N-3,5-dimetilgludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e 1-nitroso3,5-dimetil-adamantano. Nenhum destes metabolitos exibe atividade antagonística do NMDA. Não foi detetado metabolismo catalisado pelo citocromo P 450 *in vitro*.

Num estudo com  $^{14}$ C-memantina administrada por via oral, foi recuperada uma média de 84% da dose no intervalo de 20 dias, 99% dos quais por excreção renal.

### Eliminação

A memantina é eliminada de forma monoexponencial com  $t_{1/2}$  terminal de 60-100 horas. Em voluntários com função renal normal, a depuração total ( $Cl_{tot}$ ) tem o valor de 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e parte da depuração renal total é efetuada por secreção tubular.

O tratamento renal também envolve reabsorção tubular, provavelmente mediada por proteínas de transporte de catiões. A taxa de depuração renal da memantina em condições de urina alcalina poderá ser reduzida por um fator de 79 (ver secção 4.4). A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta, por exemplo uma mudança de dieta carnívora para vegetariana ou uma toma em grande quantidade de substâncias tampão gástricas com efeito alcalinizante.

### Linearidade

Estudos em voluntários demonstraram farmacocinética linear no intervalo de doses de 10-40 mg.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Para uma dose de memantina de 20 mg por dia, os níveis no LCR correspondem ao valor  $k_i$  ( $k_i$  = constante de inibição) da memantina, o qual é de 0,5  $\mu$ mol no córtex frontal humano.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de curto prazo em ratos, a memantina, tal como outros antagonistas do NMDA, apenas induziu vacuolização e necrose neuronal (lesões de Olney) quando tomada em doses que conduzem a concentrações séricas máximas muito elevadas. A ataxia e outros sinais pré-clínicos precederam a vacuolização e necrose. Uma vez que os efeitos nunca foram observados em estudos a longo prazo em roedores ou não roedores, a relevância clínica destas evidências é desconhecida.



Foram observadas inconsistentemente alterações oculares em estudos de toxicidade repetida em roedores e cães, mas não em macacos. Os exames oftalmológicos específicos nos estudos clínicos com memantina não revelaram alterações oculares.

Em roedores, foi observada fosfolipidose nos macrófagos pulmonares, devido à acumulação de memantina nos lisossomas. Este efeito é reconhecido noutras substâncias ativas com propriedades anfífilas catiónicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. Este efeito apenas foi observado com doses elevadas em roedores. A relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Nos estudos padronizados com memantina, não foi observada genotoxicidade. Não existem indícios de carcinogenicidade em estudos de longo prazo em ratinhos e ratos. A memantina não foi teratogénica em ratos e coelhos, mesmo em doses maternas tóxicas, e não foram observados efeitos adversos na fertilidade. Nos ratos, foi observada redução do crescimento do feto, com níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido revestido por película

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Sílica anidra coloidal  
Crospovidona  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido revestido por película

Hipromelose  
Polissorbato 80  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E 171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/PE/PVDC-alumínio.  
Embalagens de 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 e 112 comprimidos.

Memantina Accord 10 mg comprimidos também estão disponíveis em blisters-calendário perfurados de dose unitária em apresentações de 14x1, 28x1, 56x1 ou 98x1 comprimido.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 04-12-2013  
Data da última renovação: 3 de agosto de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet, no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de cloridrato de memantina equivalente a 16,62 mg de memantina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 295,18 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos, vermelhos claros a vermelhos acinzentados, oblongos, com ranhura, com a marcação “MT” dividida pela ranhura de um lado e “20” dividida pela ranhura no outro.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Posologia

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer. A terapêutica só deve ser iniciada se estiver disponível um prestador de cuidados para monitorizar regularmente a toma do medicamento pelo doente. O diagnóstico deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais. A tolerabilidade e a dosagem da memantina devem ser reavaliadas regularmente, preferencialmente 3 meses após o início do tratamento. Após este período, o benefício clínico da memantina e a tolerabilidade do doente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente de acordo com as normas orientadoras clínicas atuais. O tratamento de manutenção pode prolongar-se enquanto existir benefício terapêutico e tolerabilidade ao tratamento com memantina por parte do doente. A interrupção da terapêutica com memantina deve ser considerada quando deixar de existir evidência do efeito terapêutico ou se o doente não tolerar o tratamento.

*Adultos*

Titulação da dose

A dose diária máxima é de 20 mg por dia. De forma a reduzir o risco de efeitos indesejáveis, a dose de manutenção é atingida através do aumento gradual de 5 mg por semana ao longo das primeiras 3 semanas, segundo o método seguinte. Para o aumento gradual da dose, estão disponíveis outras dosagens.

Semana 1 (dia 1-7):

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 5 mg por dia durante 7 dias.

Semana 2 (dia 8-14):

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 10 mg por dia durante 7 dias.

Semana 3 (dia 15-21):

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 15 mg por dia durante 7 dias.

Semana 4 e seguintes:

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 20 mg por dia durante 7 dias.

Dose de manutenção

A dose de manutenção recomendada é de 20 mg por dia.

*Idosos*

Com base nos estudos clínicos, a dose recomendada para doentes de idade superior a 65 anos é de 20 mg por dia tal como descrito anteriormente.

*Compromisso renal*

Em doentes com a função renal ligeiramente alterada (depuração da creatinina 50-80 ml/min) não é necessário ajuste de dose. Em doentes com compromisso renal moderada (depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min), a dose diária deverá ser reduzida para 10 mg por dia. Se bem tolerada após, pelo menos 7 dias de tratamento, a dose deverá ser aumentada até 20 mg/dia de acordo com o esquema de titulação padrão. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 5-29 ml/min) a dose diária deverá ser 10 mg por dia.

*Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeira a moderada (Child-Pugh A e Child-Pugh B) não há necessidade de ajuste de dose. Não estão disponíveis dados de utilização de memantina em doentes com compromisso hepático grave. A administração de Memantina Accord não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave.

*Crianças e adolescentes*

Não é recomendada a utilização de Memantina Accord em crianças com menos de 18 anos devido à inexistência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Memantina Accord deve ser administrado uma vez por dia e deve ser tomado à mesma hora, todos os dias. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

É recomendada precaução em doentes com epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou com fatores predisponentes para epilepsia.

A utilização concomitante de antagonistas do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina, cetamina ou o dextrometorfano, deverá ser evitada. Estas substâncias atuam no mesmo sistema recetor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas [principalmente relacionadas com o sistema nervoso central (SNC)] poderão ser mais frequentes ou mais acentuadas (ver também a secção 4.5).

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina (ver secção 5.2 “Eliminação”) requererão uma monitorização cuidadosa do doente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta, por exemplo

uma mudança de dieta carnívora para vegetariana ou a toma em grande quantidade de produtos gástricos tampão com efeito alcalinizante. Para além disso, o pH da urina pode ser elevado por episódios de acidose tubular renal (ATR) ou infeções graves das vias urinárias provocadas por bactérias *Proteus*.

Na maioria dos estudos clínicos, foram excluídos de participar os doentes com enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva descompensada (NYHA III-IV) ou com hipertensão não controlada. Consequentemente, os dados disponíveis são limitados e os doentes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

#### Excipientes

Memantina Accord contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Devido aos efeitos farmacológicos e ao mecanismo de ação da memantina, poderão ocorrer as seguintes interações:

- O modo de ação sugere que os efeitos da L-dopa, dos agonistas dopaminérgicos e dos anticolinérgicos poderão ser amplificados pelo tratamento concomitante com antagonistas NMDA, como a memantina. Os efeitos de barbitúricos e neurolépticos poderão ser reduzidos. A administração concomitante de memantina e dos agentes antiespasmódicos, dantroleno ou baclofeno, pode alterar os efeitos destes medicamentos, podendo ser necessário um ajuste da dose.
- A utilização concomitante de memantina e amantadina deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambas as substâncias são antagonistas do NMDA, quimicamente relacionados. A mesma recomendação poderá aplicar-se para a cetamina e o dextrometorfano (ver também secção 4.4). Existe um relatório de caso clínico publicado de um possível risco da combinação da memantina com fenitoína.
- Outras substâncias ativas, como a cimetidina, ranitidina, procaínamida, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de catiões que a amantadina, também poderão interagir com a memantina, conduzindo a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
- É possível que haja uma redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT), quando esta, ou qualquer combinação contendo hidroclorotiazida, são administradas concomitantemente com memantina.
- No âmbito da experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento do quociente normalizado internacional (INR) em doentes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-se uma monitorização rigorosa do tempo de protrombina ou do INR em doentes a tomar simultaneamente anticoagulantes orais.

Em estudos farmacocinéticos (PK) de dose única realizados em sujeitos jovens e saudáveis, não se observou qualquer interação relevante substância ativa/ substância ativa da memantina com gliburide/metformina ou com o donepezilo.

Num estudo clínico em indivíduos jovens e saudáveis não se observou qualquer efeito relevante da memantina na farmacocinética da galantamina.

A memantina não inibiu as CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, a flavina monooxigenase, epóxido hidrolase ou a sulfatação *in vitro*.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

## Gravidez

Não existem dados clínicos sobre administração de memantina a grávidas. Estudos em animais, indicam potencialidade para a redução do crescimento intrauterino a níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. A memantina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessária.

## Amamentação

Não se sabe se a memantina é excretada no leite humano, embora, tendo em consideração a lipofilia da substância, seja provável que esta excreção possa ocorrer. Mulheres que tomem memantina não devem amamentar.

## Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos derivados do uso da memantina em estudos não clínicos de fertilidade masculina e feminina.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Normalmente, a doença de Alzheimer moderada a grave provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Para além disso, os efeitos de memantina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados, pelo que os doentes em ambulatório devem ser avisados para terem cuidados especiais.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos sobre demência ligeira a grave, envolvendo 1.784 doentes tratados com memantina e 1595 doentes tratados com placebo, as taxas globais de incidência de reações adversas com memantina não foram diferentes das do tratamento com placebo; as reações adversas foram normalmente de gravidade ligeira a moderada. As reações adversas mais frequentes e que registaram uma maior incidência no grupo de memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6,3% vs 5,6%, respetivamente), cefaleias (5,2% vs 3,9%), obstipação (4,6% vs 2,6%), sonolência (3,4% vs 2,2%) e hipertensão (4,1% vs 2,8%).

A tabela seguinte lista todas as reações adversas registadas durante os estudos clínicos com memantina e desde que foi introduzida no mercado., Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, usando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e Infestações	Pouco frequentes	Infeções Fúngicas
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade ao medicamento

Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Desconhecido	Sonolência Confusão Alucinações <sup>1</sup> Reações psicóticas <sup>2</sup>
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Frequentes Pouco frequentes Muito raros	Tonturas Alterações do equilíbrio Alterações no modo de andar Convulsões
Cardiopatias	Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Frequentes Pouco frequentes	Hipertensão Trombose venosa/tromboembolia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes Pouco frequentes Desconhecido	Obstipação Vómitos Pancreatite <sup>2</sup>
Afeções hepatobiliares	Frequentes Desconhecido	Valores analíticos elevados da função hepática Hepatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes Pouco frequentes	Cefaleias Fadiga

<sup>1</sup> As alucinações foram essencialmente observadas em doentes com doença de Alzheimer grave.

<sup>2</sup> Casos isolados notificados no âmbito da experiência pós-comercialização.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

A doença de Alzheimer tem sido associada a depressão, ideação suicida e suicídio. Na fase de experiência pós-comercialização estes efeitos foram notificados em doentes tratados com memantina.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V\\*](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Existe experiência limitada de sobredosagem obtida a partir dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização.

#### Sintomas

Sobredosagens relativamente acentuadas (200 mg e 105 mg/dia durante 3 dias, respetivamente) têm sido associadas a sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia ou a nenhum sintoma. Em casos de sobredosagem abaixo dos 140 mg, ou de dose desconhecida, os doentes revelaram sintomas com origem no sistema nervoso central (confusão, torpor, sonolência, vertigens, instabilidade psicomotora, agressão, alucinações e alterações na forma de andar) e/ou de origem gastrointestinal (vómitos e diarreia).

Nos casos mais extremos de sobredosagem, o doente sobreviveu a uma toma oral de um total de 2.000 mg de memantina com efeitos no sistema nervoso central (coma durante 10 dias, seguido de diplopia e instabilidade psicomotora). O doente recebeu tratamento sintomático e plasmáferese. O doente recuperou sem sequelas permanentes.

Num outro caso de sobredosagem acentuada, o doente também sobreviveu e recuperou. O doente recebeu 400 mg de memantina oral. O doente apresentou sintomas relacionados com o sistema nervoso central tais como instabilidade psicomotora, psicose, alucinações visuais, proconvulsões, sonolência, estupor e perda de consciência.

### Tratamento

Em caso de sobredosagem, o tratamento deverá ser sintomático. Não está disponível nenhum antídoto específico para intoxicações e sobredosagens. Devem ser utilizados sempre que apropriado os procedimentos clínicos standard para a remoção da substância ativa, como por exemplo lavagem gástrica, *carbo medicinalis* (interrupção da recirculação entero-hepática potencial), acidificação da urina ou diurese forçada.

Em caso de sinais e sintomas de sobrestimulação geral de sistema nervoso central (SNC), deverá ser considerado um tratamento clínico sintomático cuidadoso.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos antidemência, código ATC: N06DX01.

Existem cada vez mais evidências de que as perturbações na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos recetores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa.

A memantina é um antagonista não competitivo de recetores NMDA, de afinidade moderada e dependente da voltagem. Modula os efeitos de níveis tónicos patologicamente elevados de glutamato que poderão levar à disfunção neuronal.

### Estudos clínicos

Num estudo piloto de utilização na memantina em monoterapia levado a cabo numa população de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais do mini exame do estado mental (MMSE) compreendidos entre 3-14) foi incluído um total de 252 doentes em ambulatório. O estudo demonstrou efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo aos 6 meses (análise dos casos observados pela impressão de alteração baseada na entrevista do clínico (CIBIC-plus):  $p = 0,025$ ; estudo cooperativo da doença de Alzheimer – atividades da vida diária (ADCS-ADLsev):  $p = 0,003$ ; painel de avaliação de incapacidade grave (SIB):  $p = 0,002$ ).

Um estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia no tratamento da doença de Alzheimer ligeira a moderada (resultados totais basais do MMSE compreendidos entre 10-22) incluiu 403 doentes. Os doentes tratados com memantina apresentaram um efeito estatisticamente significativo melhor do que os doentes que receberam placebo, relativamente aos parâmetros primários: escala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-cog) ( $p = 0,003$ ) e CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) na Semana 24 com base na observação mais recente (LOCF). Num outro estudo em monoterapia na doença de Alzheimer ligeira a moderada, foi randomizado um total de 470 doentes (resultados totais basais do MMSE de 11-23).

Na análise primária definida prospetivamente, não se observou significância estatística relativamente aos parâmetros de eficácia primários na Semana 24.

A meta-análise dos dados dos doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais de MMSE abaixo de 20), resultante dos 6 estudos clínicos de fase III, controlados com placebo, com 6 meses de duração (incluindo estudos em monoterapia e estudos nos quais os doentes recebiam uma dose fixa de um inibidor da acetilcolinesterase) demonstrou a existência de um efeito estatisticamente significativo a favor da memantina como tratamento nos domínios cognitivo, global e funcional. Nos casos em que os doentes apresentavam um agravamento simultâneo nos três domínios,



verificou-se um benefício estatisticamente significativo da memantina na prevenção do agravamento clínico, uma vez que houve 2 vezes mais doentes do grupo placebo a apresentar sinais de agravamento nos três domínios do que no grupo da memantina (21% vs 11%,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100%. O  $t_{max}$  situa-se entre 3 e 8 horas. Não existem indicações de que os alimentos influenciem a absorção da memantina.

### Distribuição

Doses diárias de 20 mg resultam em concentrações plasmáticas de memantina no estado de equilíbrio entre 70-150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu$ mol) com grandes variações interindividuais. Aquando da administração de doses diárias de 5-30 mg, foi calculada uma taxa média líquido cefalorraquidiano (LCR)/soro de 0,52. O volume de distribuição é próximo de 10 l/kg. Cerca de 45% da memantina encontra-se ligada a proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

No ser humano, cerca de 80% das substâncias relacionadas com a memantina em circulação estão presentes como o composto original. Os metabolitos principais no ser humano são o N-3,5-dimetilgludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e 1-nitroso3,5-dimetil-adamantano. Nenhum destes metabolitos exibe atividade antagonística do NMDA. Não foi detetado metabolismo catalisado pelo citocromo P 450 *in vitro*.

Num estudo com  $^{14}$ C-memantina administrada por via oral, foi recuperada uma média de 84% da dose no intervalo de 20 dias, 99% dos quais por excreção renal.

### Eliminação

A memantina é eliminada de forma monoexponencial com  $t_{1/2}$  terminal de 60-100 horas. Em voluntários com função renal normal, a depuração total ( $Cl_{tot}$ ) tem o valor de 170 ml/min/1,73  $m^2$  e parte da depuração renal total é efetuada por secreção tubular.

O tratamento renal também envolve reabsorção tubular, provavelmente mediada por proteínas de transporte de catiões. A taxa de depuração renal da memantina em condições de urina alcalina poderá ser reduzida por um fator de 7-9 (ver secção 4.4). A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta, por exemplo uma mudança de dieta carnívora para vegetariana ou uma toma em grande quantidade de substâncias tampão gástricas com efeito alcalinizante.

### Linearidade

Estudos em voluntários demonstraram farmacocinética linear no intervalo de doses de 10-40 mg.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Para uma dose de memantina de 20 mg por dia, os níveis no LCR correspondem ao valor  $k_i$  ( $k_i$  = constante de inibição) da memantina, o qual é de 0,5  $\mu$ mol no córtex frontal humano.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de curto prazo em ratos, a memantina, tal como outros antagonistas do NMDA, apenas induziu vacuolização e necrose neuronal (lesões de Olney) quando tomada em doses que conduzem a concentrações séricas máximas muito elevadas. A ataxia e outros sinais pré-clínicos precederam a

vacuolização e necrose. Uma vez que os efeitos nunca foram observados em estudos a longo prazo em roedores ou não roedores, a relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Foram observadas inconsistentemente alterações oculares em estudos de toxicidade repetida em roedores e cães, mas não em macacos. Os exames oftalmológicos específicos nos estudos clínicos com memantina não revelaram alterações oculares.

Em roedores, foi observada fosfolipidose nos macrófagos pulmonares, devido à acumulação de memantina nos lisossomas. Este efeito é reconhecido noutras substâncias ativas com propriedades anfífilas catiónicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. Este efeito apenas foi observado com doses elevadas em roedores. A relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Nos estudos padronizados com memantina, não foi observada genotoxicidade. Não existem indícios de carcinogenicidade em estudos de longo prazo em ratinhos e ratos. A memantina não foi teratogénica em ratos e coelhos, mesmo em doses maternas tóxicas, e não foram observados efeitos adversos na fertilidade. Nos ratos, foi observada redução do crescimento do feto, com níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido revestido por película

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Sílica anidra coloidal  
Crospovidona  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido revestido por película

Hipromelose  
Polissorbato 80  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E 171)  
Óxido de ferro amarelo e vermelho (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/PE/PVDC-alumínio.  
Embalagens de 14, 28, 42, 56 e 98 comprimidos.

Memantina Accord 20 mg comprimidos também estão disponíveis em blisters-calendário perfurados de dose unitária em apresentações de 14x1, 28x1, 56x1 ou 98x1 comprimido.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 04-12-2013  
Data da última renovação: 3 de agosto de 2018

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet, no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Memantina Accord 5 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 15 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 4,15 mg de memantina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 73,80 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 8,31 mg de memantina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 183,13 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 12,46 mg de memantina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 221,39 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 16,62 mg de memantina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 295,18 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos revestidos por película de 5 mg são comprimidos , brancos, oblongos, com a marcação “MT” de um lado e “5” no outro.

Os comprimidos revestidos por película de 10 mg são comprimidos , brancos, oblongos, e com ranhura, com a marcação “MT” dividida pela ranhura num lado e “10” dividida pela ranhura no outro. Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

Os comprimidos revestidos por película de 15 mg são comprimidos , laranja acinzentados, oblongos, com a marcação “MT” de um lado e “15” no outro.

Os comprimidos revestidos por película de 20 mg são comprimidos , vermelhos claros a vermelhos acinzentados, oblongos, com a marcação “MT” dividida pela ranhura num lado e “20” dividida pela ranhura no outro. Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

## 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer. A terapêutica só deve ser iniciada se estiver disponível um prestador de cuidados para monitorizar regularmente a toma do medicamento pelo doente. O diagnóstico deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais. A tolerabilidade e a dosagem da memantina devem ser reavaliadas regularmente, preferencialmente 3 meses após o início do tratamento. Após este período, o benefício clínico da memantina e a tolerabilidade do doente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente de acordo com as normas orientadoras clínicas atuais. O tratamento de manutenção pode prolongar-se enquanto existir benefício terapêutico e tolerabilidade ao tratamento com memantina por parte do doente. A interrupção da terapêutica com memantina deve ser considerada quando deixar de existir evidência do efeito terapêutico ou se o doente não tolerar o tratamento.

### *Adultos*

#### Titulação da dose

A dose inicial recomendada é de 5 mg por dia, sendo aumentada gradualmente durante as primeiras 4 semanas de tratamento, atingindo a dose de manutenção recomendada, segundo o método seguinte:

#### Semana 1 (dia 1-7):

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 5 mg por dia (branco) durante 7 dias.

#### Semana 2 (dia 8-14):

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 10 mg por dia (branco com ranhura) durante 7 dias.

#### Semana 3 (dia 15-21):

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 15 mg por dia (laranja acinzentado) durante 7 dias.

#### Semana 4 e seguintes:

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 20 mg por dia (vermelho acinzentado, com ranhura) durante 7 dias.

#### Dose de manutenção

A dose de manutenção recomendada é de 20 mg por dia.

### Idosos

Com base nos estudos clínicos, a dose recomendada para doentes de idade superior a 65 anos é de 20 mg por dia (comprimidos de 20 mg, uma vez por dia), tal como descrito anteriormente.

### *Compromisso renal*

Em doentes com a função renal ligeiramente alterada (depuração da creatinina 50-80 ml/min) não é necessário ajuste de dose. Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min), a dose diária deverá ser reduzida para 10 mg por dia. Se bem tolerada após, pelo menos 7 dias de tratamento, a dose deverá ser aumentada até 20 mg/dia de acordo com o esquema de titulação padrão. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 5-29 ml/min) a dose diária deverá ser 10 mg por dia.

### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A e Child-Pugh B) não há necessidade de ajuste de dose. Não estão disponíveis dados de utilização de memantina em doentes com compromisso hepático grave. A administração de Memantina Accord não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave.

#### *Crianças e adolescentes*

Não é recomendada a utilização de Memantina Accord em crianças com menos de 18 anos devido à inexistência de dados de segurança e eficácia.

#### Modo de administração

Memantina Accord deve ser administrado uma vez por dia e deve ser tomado à mesma hora, todos os dias. Os comprimidos revestidos por película podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

É recomendada precaução em doentes com epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou com fatores predisponentes para epilepsia.

A utilização concomitante de antagonistas do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina, cetamina ou o dextrometorfano, deverá ser evitada. Estas substâncias atuam no mesmo sistema recetor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas [principalmente relacionadas com o sistema nervoso central (SNC)] poderão ser mais frequentes ou mais acentuadas (ver também a secção 4.5).

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina (ver secção 5.2 “Eliminação”) requererão uma monitorização cuidadosa do doente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta, por exemplo uma mudança de dieta carnívora para vegetariana ou a toma em grande quantidade de produtos gástricos tampão com efeito alcalinizante. Para além disso, o pH da urina pode ser elevado por episódios de acidose tubular renal (ATR) ou infeções graves das vias urinárias provocadas por bactérias *Proteus*.

Na maioria dos estudos clínicos, foram excluídos de participar os doentes com enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva descompensada (NYHA III-IV) ou com hipertensão não controlada. Consequentemente, os dados disponíveis são limitados e os doentes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

#### Excipientes

Memantina Accord contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Devido aos efeitos farmacológicos e ao mecanismo de ação da memantina, poderão ocorrer as seguintes interações:

- O modo de ação sugere que os efeitos da L-dopa, dos agonistas dopaminérgicos e dos anticolinérgicos poderão ser amplificados pelo tratamento concomitante com antagonistas NMDA, como a memantina. Os efeitos de barbitúricos e neurolépticos poderão ser reduzidos. A administração concomitante de memantina e dos agentes antiespasmódicos, dantroleno ou baclofeno, pode alterar os efeitos destes medicamentos, podendo ser necessário um ajuste da dose.

- A utilização concomitante de memantina e amantadina deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambas as substâncias são antagonistas do NMDA, quimicamente relacionados. A mesma recomendação poderá aplicar-se para a cetamina e o dextrometorfano (ver também secção 4.4). Existe um relatório de caso clínico publicado de um possível risco da combinação da memantina com fenitoína.
- Outras substâncias ativas, como a cimetidina, ranitidina, procaínamida, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de catiões que a amantadina, também poderão interagir com a memantina, conduzindo a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
- É possível que haja uma redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT), quando esta, ou qualquer combinação contendo hidroclorotiazida, são administradas concomitantemente com memantina.
- No âmbito da experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento do quociente normalizado internacional (INR) em doentes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-se uma monitorização rigorosa do tempo de protrombina ou do INR em doentes a tomar simultaneamente anticoagulantes orais.

Em estudos farmacocinéticos (PK) de dose única realizados em sujeitos jovens e saudáveis, não se observou qualquer interação relevante substância ativa/ substância ativa da memantina com gliburide/metformina ou com o donepezilo.

Num estudo clínico em indivíduos jovens e saudáveis não se observou qualquer efeito relevante da memantina na farmacocinética da galantamina.

A memantina não inibiu as CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, a flavina monooxigenase, epóxido hidrolase ou a sulfatação *in vitro*.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados clínicos sobre administração de memantina a grávidas. Estudos em animais, indicam potencialidade para a redução do crescimento intrauterino a níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. A memantina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessária.

##### Amamentação

Não se sabe se a memantina é excretada no leite humano, embora, tendo em consideração a lipofilia da substância, seja provável que esta excreção possa ocorrer. Mulheres que tomem memantina não devem amamentar.

##### Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos derivados do uso da memantina em estudos não clínicos de fertilidade masculina e feminina.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Normalmente, a doença de Alzheimer moderada a grave provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Para além disso, os efeitos de memantina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados, pelo que os doentes em ambulatório devem ser avisados para terem cuidados especiais.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos sobre demência ligeira a grave, envolvendo 1.784 doentes tratados com memantina e 1595 doentes tratados com placebo, as taxas globais de incidência de reações adversas com memantina não foram diferentes das do tratamento com placebo; as reações adversas foram normalmente de gravidade ligeira a moderada. As reações adversas mais frequentes e que registaram uma maior incidência no grupo de memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6.3% vs 5.6%, respetivamente), cefaleias (5.2% vs 3.9%), obstipação (4.6% vs 2.6%), sonolência (3.4% vs 2.2%) e hipertensão (4.1% vs 2.8%).

A tabela seguinte lista todas as reações adversas registadas durante os estudos clínicos com memantina e desde que foi introduzida no mercado. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, usando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e Infestações	Pouco frequentes	Infeções Fúngicas
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade ao medicamento
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Desconhecido	Sonolência Confusão Alucinações <sup>1</sup> Reações psicóticas <sup>2</sup>
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Frequentes Pouco frequentes Muito raros	Tonturas Alterações do equilíbrio Alterações no modo de andar Convulsões
Cardiopatias	Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Frequentes Pouco frequentes	Hipertensão Trombose venosa/tromboembolia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes Pouco frequentes Desconhecido	Obstipação Vómitos Pancreatite <sup>2</sup>
Afeções hepatobiliares	Frequentes Desconhecido	Valores analíticos elevados da função hepática Hepatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes Pouco frequentes	Cefaleias Fadiga

<sup>1</sup> As alucinações foram essencialmente observadas em doentes com doença de Alzheimer grave.

<sup>2</sup> Casos isolados notificados no âmbito da experiência pós-comercialização.

### Descrição de reações adversas selecionadas



A doença de Alzheimer tem sido associada a depressão, ideação suicida e suicídio. Na fase de experiência pós-comercialização estes efeitos foram notificados em doentes tratados com memantina.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)\***.

### **4.9 Sobredosagem**

Existe experiência limitada de sobredosagem obtida a partir dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização.

#### Sintomas

Sobredosagens relativamente acentuadas (200 mg e 105 mg/dia durante 3 dias, respetivamente) têm sido associadas a sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia ou a nenhum sintoma. Em casos de sobredosagem abaixo dos 140 mg, ou de dose desconhecida, os doentes revelaram sintomas com origem no sistema nervoso central (confusão, torpor, sonolência, vertigens, instabilidade psicomotora, agressão, alucinações e alterações na forma de andar) e/ou de origem gastrointestinal (vómitos e diarreia).

Nos casos mais extremos de sobredosagem, o doente sobreviveu a uma toma oral de um total de 2.000 mg de memantina com efeitos no sistema nervoso central (coma durante 10 dias, seguido de diplopia e instabilidade psicomotora). O doente recebeu tratamento sintomático e plasmaferese. O doente recuperou sem sequelas permanentes.

Num outro caso de sobredosagem acentuada, o doente também sobreviveu e recuperou. O doente recebeu 400 mg de memantina oral. O doente apresentou sintomas relacionados com o sistema nervoso central tais como instabilidade psicomotora, psicose, alucinações visuais, proconvulsões, sonolência, estupor e perda de consciência.

#### Tratamento

Em caso de sobredosagem, o tratamento deverá ser sintomático. Não está disponível nenhum antídoto específico para intoxicações e sobredosagens. Devem ser utilizados sempre que apropriado os procedimentos clínicos standard para a remoção da substância ativa, como por exemplo lavagem gástrica, *carbo medicinalis* (interrupção da recirculação entero-hepática potencial), acidificação da urina ou diurese forçada.

Em caso de sinais e sintomas de sobrestimulação geral de sistema nervoso central (SNC), deverá ser considerado um tratamento clínico sintomático cuidadoso.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos antidemência, código ATC: N06DX01.

Existem cada vez mais evidências de que as perturbações na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos recetores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa.

A memantina é um antagonista não competitivo de recetores NMDA, de afinidade moderada e dependente da voltagem. Modula os efeitos de níveis tónicos patologicamente elevados de glutamato que poderão levar à disfunção neuronal.

### Estudos clínicos

Num estudo piloto de utilização na memantina em monoterapia levado a cabo numa população de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais do mini exame do estado mental (MMSE) compreendidos entre 3 e 14) foi incluído um total de 252 doentes em ambulatório. O estudo demonstrou efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo aos 6 meses (análise dos casos observados pela impressão de alteração baseada na entrevista do clínico (CIBIC-plus):  $p = 0,025$ ; estudo cooperativo da doença de Alzheimer – atividades da vida diária (ADCS-ADLsev):  $p = 0,003$ ; painel de avaliação de incapacidade grave (SIB):  $p = 0,002$ ).

Um estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia no tratamento da doença de Alzheimer ligeira a moderada (resultados totais basais do MMSE compreendidos entre 10-22) incluiu 403 doentes. Os doentes tratados com memantina apresentaram um efeito estatisticamente significativo melhor do que os doentes que receberam placebo, relativamente aos parâmetros primários: escala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-cog) ( $p = 0,003$ ) e CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) na Semana 24 com base na observação mais recente (LOCF). Num outro estudo em monoterapia na doença de Alzheimer ligeira a moderada, foi randomizado um total de 470 doentes (resultados totais basais do MMSE de 11-23). Na análise primária definida prospetivamente, não se observou significância estatística relativamente aos parâmetros de eficácia primários na Semana 24.

A meta-análise dos dados dos doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais de MMSE abaixo de 20), resultante dos 6 estudos clínicos de fase III, controlados com placebo, com 6 meses de duração (incluindo estudos em monoterapia e estudos nos quais os doentes recebiam uma dose fixa de um inibidor da acetilcolinesterase) demonstrou a existência de um efeito estatisticamente significativo a favor da memantina como tratamento nos domínios cognitivo, global e funcional. Nos casos em que os doentes apresentavam um agravamento simultâneo nos três domínios, verificou-se um benefício estatisticamente significativo da memantina na prevenção do agravamento clínico, uma vez que houve 2 vezes mais doentes do grupo placebo a apresentar sinais de agravamento nos três domínios do que no grupo da memantina (21% vs 11%,  $p < 0,0001$ ).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100%. O  $t_{max}$  situa-se entre 3 e 8 horas. Não existem indicações de que os alimentos influenciem a absorção da memantina.

### Distribuição

Doses diárias de 20 mg resultam em concentrações plasmáticas de memantina no estado de equilíbrio entre 70-150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu$ mol) com grandes variações interindividuais. Aquando da administração de doses diárias de 5-30 mg, foi calculada uma taxa média líquido cefalorraquidiano (LCR)/soro de 0,52. O volume de distribuição é próximo de 10 l/kg. Cerca de 45% da memantina encontra-se ligada a proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

No ser humano, cerca de 80% das substâncias relacionadas com a memantina em circulação estão presentes como o composto original. Os metabolitos principais no ser humano são o N-3,5-dimetilgludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e 1-nitroso3,5-dimetil-adamantano. Nenhum destes metabolitos exibe atividade antagonística do NMDA. Não foi detetado metabolismo catalisado pelo citocromo P 450 *in vitro*.

Num estudo com  $^{14}\text{C}$ -memantina administrada por via oral, foi recuperada uma média de 84% da dose no intervalo de 20 dias, 99% dos quais por excreção renal.

### Eliminação

A memantina é eliminada de forma monoexponencial com  $t_{1/2}$  terminal de 60-100 horas. Em voluntários com função renal normal, a depuração total ( $\text{Cl}_{\text{tot}}$ ) tem o valor de 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e parte da depuração renal total é efetuada por secreção tubular.

O tratamento renal também envolve reabsorção tubular, provavelmente mediada por proteínas de transporte de catiões. A taxa de depuração renal da memantina em condições de urina alcalina poderá ser reduzida por um fator de 7-9 (ver secção 4.4). A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta, por exemplo uma mudança de dieta carnívora para vegetariana ou uma toma em grande quantidade de substâncias tampão gástricas com efeito alcalinizante.

### Linearidade

Estudos em voluntários demonstraram farmacocinética linear no intervalo de doses de 10-40 mg.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica:

Para uma dose de memantina de 20 mg por dia, os níveis no LCR correspondem ao valor  $k_i$  ( $k_i$  = constante de inibição) da memantina, o qual é de 0,5  $\mu\text{mol}$  no córtex frontal humano.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de curto prazo em ratos, a memantina, tal como outros antagonistas do NMDA, apenas induziu vacuolização e necrose neuronal (lesões de Olney) quando tomada em doses que conduzem a concentrações séricas máximas muito elevadas. A ataxia e outros sinais pré-clínicos precederam a vacuolização e necrose. Uma vez que os efeitos nunca foram observados em estudos a longo prazo em roedores ou não roedores, a relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Foram observadas inconsistentemente alterações oculares em estudos de toxicidade repetida em roedores e cães, mas não em macacos. Os exames oftalmológicos específicos nos estudos clínicos com memantina não revelaram alterações oculares.

Em roedores, foi observada fosfolipidose nos macrófagos pulmonares, devido à acumulação de memantina nos lisossomas. Este efeito é reconhecido noutras substâncias ativas com propriedades anfífilas catiónicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. Este efeito apenas foi observado com doses elevadas em roedores. A relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Nos estudos padronizados com memantina, não foi observada genotoxicidade. Não existem indícios de carcinogenicidade em estudos de longo prazo em ratinhos e ratos. A memantina não foi teratogénica em ratos e coelhos, mesmo em doses maternas tóxicas, e não foram observados efeitos adversos na fertilidade. Nos ratos, foi observada redução do crescimento do feto, com níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo dos comprimidos revestidos por película de 5/10/15/20 mg

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina

Sílica anidra coloidal  
Crospovidona  
Estearato de magnésio

Revestimento dos comprimidos revestidos por película de 5/10/15/20 mg

Hipromelose  
Polissorbato 80  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E 171)

Adicionalmente para os comprimidos revestidos por película de 15 mg e de 20 mg

Óxido de ferro amarelo e vermelho (E 172)

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

3 anos.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

blister de PVC/PE/PVDC-alumínio  
Embalagens blister contendo 28 comprimidos com 7 comprimidos de 5 mg, 7 comprimidos de 10 mg, 7 comprimidos de 15 mg e 7 comprimidos de 20 mg .

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/880/013

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 04-12-2013  
Data da última renovação: 3 de agosto de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet, no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) atualizados**

Os requisitos para apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento são estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM DE BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película MG  
cloridrato de memantina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 8,31 mg de memantina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Consultar folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película.  
14 comprimidos revestidos por película.  
28 comprimidos revestidos por película.  
30 comprimidos revestidos por película.  
42 comprimidos revestidos por película.  
50 comprimidos revestidos por película.  
56 comprimidos revestidos por película.  
98 comprimidos revestidos por película.  
100 comprimidos revestidos por película.  
112 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Uma vez por dia.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película  
cloridrato de memantina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película  
cloridrato de memantina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de cloridrato de memantina equivalente a 8,31 mg de memantina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película.  
14 x 1 comprimidos revestidos por película  
28 x 1 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimidos revestidos por película  
98 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Uma vez por dia.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/880/016 14 x 1 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/017 28 x 1 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/018 56 x 1 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/019 98 x 1 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película  
cloridrato de memantina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Segunda  
Terça  
Quarta  
Quinta  
Sexta  
Sábado  
Domingo

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM DE BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película MG  
cloridrato de memantina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 16,62 mg de memantina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película.  
14 comprimidos revestidos por película.  
28 comprimidos revestidos por película.  
42 comprimidos revestidos por película.  
56 comprimidos revestidos por película.  
98 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via oral.  
Uma vez por dia

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/880/009 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/010 42 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/011 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/012 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/015 14 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS**

**CONTENTORAS**

**BLISTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película cloridrato de memantina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película  
cloridrato de memantina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de cloridrato de memantina equivalente a 16,62 mg de memantina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película.  
14 x 1 comprimidos revestidos por película  
28 x 1 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimidos revestidos por película  
98 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Uma vez por dia.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/880/020 14 x 1 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/021 28 x 1 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/022 56 x 1 comprimidos revestidos por película  
EU/1/13/880/023 98 x 1 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película  
cloridrato de memantina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Segunda  
Terça  
Quarta  
Quinta  
Sexta  
Sábado  
Domingo

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM DE 28 COMPRIMIDOS – EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO – PLANO DE TRATAMENTO DE 4 SEMANAS**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 5 mg comprimidos revestidos por película **MG**  
Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película **MG**  
Memantina Accord 15 mg comprimidos revestidos por película **MG**  
Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película **MG**  
cloridrato de memantina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 4,15 mg de memantina.  
Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 8,31 mg de memantina.  
Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 12,46 mg de memantina.  
Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 16,62 mg de memantina.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Consultar folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Emabalagem de início de tratamento  
Cada embalagem com 28 comprimidos revestidos por película, para um plano de tratamento de 4 semanas, contém:  
7 x Memantina Accord 5 mg.  
7 x Memantina Accord 10 mg.  
7 x Memantina Accord 15 mg.  
7 x Memantina Accord 20 mg.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via oral.  
Uma vez por dia

Para a continuação do seu tratamento, consulte, por favor, o seu médico.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/880/013 28 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Memantina Accord 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimidos revestidos por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM DE BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 5 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 15 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

cloridrato de memantina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Consultar folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película. Memantina Accord 5 mg.  
7 comprimidos revestidos por película. Memantina Accord 10 mg  
7 comprimidos revestidos por película. Memantina Accord 15 mg  
7 comprimidos revestidos por película. Memantina Accord 20 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Um comprimido por dia

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO**

**UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Semana 1  
Semana 2  
Semana 3  
Semana4

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Memantina Accord 5 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 15 mg comprimidos revestidos por película  
Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película  
cloridrato de memantina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: informação para o utilizador

### Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película cloridrato de memantina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Memantina Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Memantina Accord
3. Como tomar Memantina Accord
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Memantina Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Memantina Accord e para que é utilizado**

##### **Como atua Memantina Accord**

Memantina Accord contém a substância ativa cloridrato de memantina. Memantina Accord pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos antidemência. A perda de memória associada à doença de Alzheimer deve-se a uma perturbação dos sinais mensageiros no cérebro. O cérebro contém recetores do N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. Memantina Accord pertence a um grupo de medicamentos denominado antagonistas dos recetores NMDA. Memantina Accord atua nestes recetores, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória.

##### **Para que é utilizado Memantina Accord**

Memantina Accord é utilizado para o tratamento de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Memantina Accord**

##### **Não tome Memantina Accord**

- Se tem alergia ao cloridrato de memantina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Memantina Accord

- se tiver uma história de epilepsia
- se tiver tido um enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) recente ou se sofrer de insuficiência cardíaca congestiva ou de hipertensão (pressão arterial alta) não controlada.

Nestas situações, o tratamento deve ser supervisionado cuidadosamente e os benefícios clínicos de Memantina Accord devem ser avaliados pelo seu médico regularmente.

Se sofrer de compromisso renal (problemas de rins), o seu médico deverá monitorizar cuidadosamente a sua função renal e, se necessário, adaptar as doses de memantina.

A utilização simultânea de medicamentos designados de amantadina (para o tratamento da doença de Parkinson), cetamina (uma substância usada geralmente como anestésico), dextrometorfano (usado geralmente para tratar a tosse) e outros antagonistas do NMDA deve ser evitada.

### **Crianças e adolescentes**

Memantina Accord não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Memantina Accord**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, os efeitos dos seguintes medicamentos podem ser alterados por Memantina Accord e o seu médico poderá achar necessário ajustar as respetivas doses:

amantadina, cetamina, dextrometorfano  
dantroleno, baclofeno  
cimetidina, ranitidina, procaínamida, quinidina, quinina, nicotina  
hidroclorotiazida (ou qualquer outra combinação com hidroclorotiazida)  
anticolinérgicos (substâncias geralmente utilizadas para tratar perturbações do movimento ou câibras intestinais)  
anticonvulsivantes (substâncias utilizadas para evitar ou atenuar convulsões)  
barbitúricos (substâncias utilizadas geralmente para induzir o sono)  
agonistas dopaminérgicos (substâncias como L-dopa, bromocriptina)  
neurolépticos (substâncias utilizadas no tratamento de perturbações mentais).  
anticoagulantes orais

Se for hospitalizado, informe o seu médico de que está a tomar Memantina Accord.

### **Memantina Accord com alimentos e bebidas**

Deverá informar o seu médico caso tenha recentemente alterado ou pretenda alterar a sua dieta substancialmente (ex: de uma dieta normal para uma dieta estritamente vegetariana) ou se sofrer de estados de acidose tubular renal (ATR, um excesso de substâncias formadoras de ácido no sangue devido a uma disfunção renal (função dos rins debilitada) ou infeções graves das vias urinárias (a estrutura que transporta a urina), uma vez que poderá ser necessário que o seu médico faça um ajuste da dose do medicamento.

### **Gravidez e aleitamento**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### *Gravidez*

A utilização de memantina em grávidas não é recomendada.

#### *Amamentação*

Mulheres que tomem Memantina Accord não devem amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O seu médico irá informá-lo se a sua doença o impede de conduzir e utilizar máquinas com segurança.

Para além disso, Memantina Accord pode alterar a sua capacidade de reação, tornando a condução ou utilização de máquinas não apropriada.

### **Memantina Accord contém lactose**

Este medicamento contém lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, queira contactar o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá aconselhá-lo.

### **3. Como tomar Memantina Accord**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Dose

A dose recomendada de Memantina Accord para doentes adultos e idosos é de 20 mg, uma vez por dia. De forma a reduzir o risco de efeitos secundários, esta dose é atingida gradualmente segundo o seguinte esquema de tratamento diário:

Semana 1	metade de um comprimido revestido por película de 10 mg
Semana 2	um comprimido revestido por película de 10 mg
Semana 3	um comprimido revestido por película e meio de 10 mg
Semana 4 e seguintes	dois comprimidos revestidos por película de 10 mg por dia

A dose inicial habitual corresponde a meio comprimido revestido por película uma vez por dia (1 x 5 mg) na primeira semana. Esta dose é aumentada para um comprimido revestido por película uma vez por dia (1 x 10 mg) na segunda semana e 1 comprimido revestido por película e meio uma vez por dia (1 x 15 mg), na terceira semana. A partir da quarta semana, a dose habitual é de 2 comprimidos revestidos por película, uma vez por dia (1 x 20 mg).

#### Dose em doentes com compromisso da função renal

Se tiver compromisso da função renal, o seu médico deverá decidir por uma dose adequada a essa situação. Neste caso, o seu médico deverá monitorizar a sua função renal regularmente.

#### Administração

Memantina Accord deve ser administrado por via oral, uma vez por dia. Para tirar o maior benefício do seu medicamento, deve tomá-lo todos os dias, à mesma hora do dia. Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos com um pouco de água. Os comprimidos revestidos por película podem ser administrados com ou sem alimentos.

#### Duração do tratamento

Continue a tomar Memantina Accord enquanto tiver um efeito benéfico. O seu médico deve avaliar o tratamento regularmente.

#### **Se tomar mais Memantina Accord do que deveria**

- De uma forma geral, uma sobredosagem de Memantina Accord não deve ser prejudicial. Poderá detetar um maior número de sintomas, tal como descrito na secção 4. “Efeitos secundários possíveis”.
- Se tomar uma dose muito elevada de Memantina Accord, contacte o seu médico ou procure aconselhamento médico, uma vez que poderá necessitar de cuidados médicos.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Memantina Accord**

- Se se esquecer de tomar uma dose de Memantina Accord, espere e tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

De uma forma geral, os efeitos secundários observados são ligeiros a moderados.

*Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):*

- Dores de cabeça, sono, prisão de ventre, valores analíticos elevados da função hepática, tonturas, alterações do equilíbrio, falta de ar, pressão arterial elevada e hipersensibilidade ao medicamento

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):*

- Cansaço, infeções fúngicas, confusão, alucinações, vómitos, alterações na forma de andar, insuficiência cardíaca e coagulação sanguínea venosa (trombose, tromboembolia)

*Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)*

- Convulsões

*Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)*

- Inflamação do pâncreas, inflamação do fígado e reações psicóticas

A doença de Alzheimer tem sido associada a depressão, ideação suicida e suicídio. Estes efeitos têm sido comunicados em doentes tratados com memantina.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)\*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar Memantina Accord**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Memantina Accord após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.



Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Memantina Accord**

- A substância ativa é cloridrato de memantina. Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 8,31 mg de memantina.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona e estearato de magnésio, tudo no núcleo do comprimido; e hipromelose, polissorbato 80, macrogol 400, dióxido de titânio (E 171), tudo no revestimento do comprimido.

### **Qual o aspeto de Memantina Accord e conteúdo da embalagem**

Memantina Accord comprimidos revestidos por película apresenta-se em comprimidos brancos, oblongos, com ranhura e com a marcação “MT” dividida pela ranhura num lado e “10” dividida pela ranhura no outro. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Memantina Accord comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens blister (blister de PVC/PE/PVDC-alumínio) de 14 comprimidos, 28 comprimidos, 30 comprimidos, 42 comprimidos, 50 comprimidos, 56 comprimidos, 98 comprimidos, 100 comprimidos e 112 comprimidos. Memantina Accord comprimidos revestidos por película também estão disponíveis em blisters-calendário perfurados de dose unitária em apresentações de 14x1, 28x1, 56x1 ou 98x1 comprimido.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

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

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

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película**  
cloridrato de memantina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Memantina Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Memantina Accord
3. Como tomar Memantina Accord
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Memantina Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Memantina Accord e para que é utilizado**

**Como atua Memantina Accord**

Memantina Accord contém a substância ativa cloridrato de memantina. Memantina Accord pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos antidepressão. A perda de memória associada à doença de Alzheimer deve-se a uma perturbação dos sinais mensageiros no cérebro. O cérebro contém recetores do N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. Memantina Accord pertence a um grupo de medicamentos denominado antagonistas dos recetores NMDA. Memantina Accord atua nestes recetores, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória.

**Para que é utilizado Memantina Accord**

Memantina Accord é utilizado para o tratamento de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Memantina Accord**

**Não tome Memantina Accord**

- Se tem alergia ao cloridrato de memantina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Memantina Accord.

- se tiver uma história de epilepsia
- se tiver tido um enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) recente ou se sofrer de insuficiência cardíaca congestiva ou de hipertensão (pressão arterial alta) não controlada.

Nestas situações, o tratamento deve ser supervisionado cuidadosamente e os benefícios clínicos de Memantina Accord devem ser avaliados pelo seu médico regularmente. Se sofrer de compromisso renal (problemas de rins), o seu médico deverá monitorizar cuidadosamente a sua função renal e, se necessário, adaptar as doses de memantina.

A utilização simultânea de medicamentos designados de amantadina (para o tratamento da doença de Parkinson), cetamina (uma substância usada geralmente como anestésico), dextrometorfano (usado geralmente para tratar a tosse) e outros antagonistas do NMDA deve ser evitada.

### **Crianças e adolescentes**

Memantina Accord não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Memantina Accord**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em especial, os efeitos dos seguintes medicamentos podem ser alterados por Memantina Accord e o seu médico poderá achar necessário ajustar as respetivas doses:

amantadina, cetamina, dextrometorfano  
dantroleno, baclofeno  
cimetidina, ranitidina, procaína, quinidina, quinina, nicotina  
hidroclorotiazida (ou qualquer outra combinação com hidroclorotiazida)  
anticolinérgicos (substâncias geralmente utilizadas para tratar perturbações do movimento ou câibras intestinais)  
anticonvulsivantes (substâncias utilizadas para evitar ou atenuar convulsões)  
barbitúricos (substâncias utilizadas geralmente para induzir o sono)  
agonistas dopaminérgicos (substâncias como L-dopa, bromocriptina)  
neurolépticos (substâncias utilizadas no tratamento de perturbações mentais)  
anticoagulantes orais

Se for hospitalizado, informe o seu médico de que está a tomar Memantina Accord.

### **Memantina Accord com alimentos e bebidas**

Deverá informar o seu médico caso tenha recentemente alterado ou pretenda alterar a sua dieta substancialmente (ex: de uma dieta normal para uma dieta estritamente vegetariana) ou se sofrer de estados de acidose tubular renal (ATR, um excesso de substâncias formadoras de ácido no sangue devido a uma disfunção renal (função dos rins debilitada)) ou infeções graves das vias urinárias (a estrutura que transporta a urina), uma vez que poderá ser necessário que o seu médico faça um ajuste da dose do medicamento.

### **Gravidez e aleitamento**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### *Gravidez*

A utilização de memantina em grávidas não é recomendada.

#### *Amamentação*

Mulheres que tomem Memantina Accord não devem amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O seu médico irá informá-lo se a sua doença o impede de conduzir e utilizar máquinas com segurança. Para além disso, Memantina Accord pode alterar a sua capacidade de reação, tornando a condução ou utilização de máquinas não apropriada.

### **Memantina Accord contém lactose**

Este medicamento contém lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, queira contactar o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá aconselhá-lo.

### **3. Como tomar Memantina Accord**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Dose

A dose recomendada de Memantina Accord para doentes adultos e idosos é de 20 mg, uma vez por dia.

De forma a reduzir o risco de efeitos secundários, esta dose é atingida gradualmente segundo o seguinte esquema de tratamento diário. Para aumentar a titulação, estão disponíveis outras dosagens de comprimidos revestidos por película.

No início do tratamento, começará por tomar Memantina Accord 5 mg comprimidos revestidos por película uma vez por dia. Esta dose aumentará semanalmente 5 mg até se atingir a dose (manutenção) recomendada. A dose de manutenção recomendada é de 20 mg, uma vez por dia, o que é atingido no início da quarta semana.

#### Dose em doentes com compromisso da função renal

Se tiver compromisso da função renal, o seu médico deverá decidir por uma dose adequada a essa situação. Neste caso, o seu médico deverá monitorizar a sua função renal regularmente.

#### Administração

Memantina Accord deve ser administrado por via oral, uma vez por dia. Para tirar o maior benefício do seu medicamento, deve tomá-lo todos os dias, à mesma hora do dia. Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos com um pouco de água. Os comprimidos revestidos por película podem ser administrados com ou sem alimentos.

#### Duração do tratamento

Continue a tomar Memantina Accord enquanto tiver um efeito benéfico. O seu médico deve avaliar o tratamento regularmente.

#### **Se tomar mais Memantina Accord do que deveria**

- De uma forma geral, uma sobredosagem de Memantina Accord não deve ser prejudicial. Poderá detetar um maior número de sintomas, tal como descrito na secção 4. “Efeitos secundários possíveis”.
- Se tomar uma dose muito elevada de Memantina Accord, contacte o seu médico ou procure aconselhamento médico, uma vez que poderá necessitar de cuidados médicos.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Memantina Accord**

- Se se esquecer de tomar uma dose de Memantina Accord, espere e tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

De uma forma geral, os efeitos secundários observados são ligeiros a moderados.

*Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):*

- Dores de cabeça, sono, prisão de ventre, valores analíticos elevados da função hepática, tonturas, alterações do equilíbrio, falta de ar, pressão arterial elevada e hipersensibilidade ao medicamento

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):*

- Cansaço, infeções fúngicas, confusão, alucinações, vômitos, alterações na forma de andar, insuficiência cardíaca e coagulação sanguínea venosa (trombose, tromboembolia)

*Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):*

- Convulsões

*Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):*

- Inflamação do pâncreas, inflamação do fígado e reações psicóticas

A doença de Alzheimer tem sido associada a depressão, ideação suicida e suicídio. Estes efeitos têm sido comunicados em doentes tratados com memantina.

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)\*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar Memantina Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Memantina Accord após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

##### Qual a composição de Memantina Accord

- A substância ativa é cloridrato de memantina. Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 16,62 mg de memantina.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona, estearato de magnésio, tudo no núcleo do comprimido; e hipromelose, polissorbato 80, macrogol 400, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro vermelho (E 172) e óxido de ferro amarelo (E 172), tudo no revestimento do comprimido.

### **Qual o aspeto de Memantina Accord e conteúdo da embalagem**

Memantina Accord comprimidos revestidos por película apresenta-se em comprimidos revestidos por película vermelhos claros a vermelhos acinzentados, oblongos, com ranhura e com a marcação “MT” dividida pela ranhura de um lado e “20” dividida pela ranhura no outro.

Os comprimidos revestidos por película de Memantina Accord estão disponíveis em embalagens blister (blister de PVC/PE/PVDC-alumínio) de 14 comprimidos, 28 comprimidos, 42 comprimidos, 56 comprimidos e 98 comprimidos. Memantina Accord comprimidos revestidos por película também estão disponíveis em blisters-calendário perfurados de dose unitária em apresentações de 14x1, 28x1, 56x1 ou 98x1 comprimido.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

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

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

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Memantina Accord 5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película**  
**Memantina Accord 15 mg comprimidos revestidos por película**  
**Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película**  
cloridrato de memantina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Memantina Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Memantina Accord
3. Como tomar Memantina Accord
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Memantina Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Memantina Accord e para que é utilizado**

#### **Como atua Memantina Accord**

Memantina Accord contém a substância ativa cloridrato de memantina. Memantina Accord pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos antidepressão. A perda de memória associada à doença de Alzheimer deve-se a uma perturbação dos sinais mensageiros no cérebro. O cérebro contém recetores do N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. Memantina Accord pertence a um grupo de medicamentos denominado antagonistas dos recetores NMDA. Memantina Accord atua nestes recetores, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória.

#### **Para que é utilizado Memantina Accord**

Memantina Accord é utilizado para o tratamento de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Memantina Accord**

#### **Não tome Memantina Accord:**

- Se tem alergia ao cloridrato de memantina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

#### **Advertências e precauções**



Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Memantina Accord

- se tiver uma história de epilepsia
- se tiver tido um enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) recente ou se sofrer de insuficiência cardíaca congestiva ou de hipertensão (pressão arterial alta) não controlada.

Nestas situações, o tratamento deve ser supervisionado cuidadosamente e os benefícios clínicos de Memantina Accord devem ser avaliados pelo seu médico regularmente.

Se sofrer de compromisso renal (problemas de rins), o seu médico deverá monitorizar cuidadosamente a sua função renal e, se necessário, adaptar as doses de memantina.

A utilização simultânea de medicamentos designados de amantadina (para o tratamento da doença de Parkinson), cetamina (uma substância usada geralmente como anestésico), dextrometorfano (usado geralmente para tratar a tosse) e outros antagonistas do NMDA deve ser evitada.

### **Crianças e adolescentes**

Memantina Accord não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Memantina Accord**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em especial, os efeitos dos seguintes medicamentos podem ser alterados por Memantina Accord e o seu médico poderá achar necessário ajustar as respetivas doses:

amantadina, cetamina, dextrometorfano

dantroleno, baclofeno

cimetidina, ranitidina, procaína, quinidina, quinina, nicotina

hidroclorotiazida (ou qualquer outra combinação com hidroclorotiazida)

anticolinérgicos (substâncias geralmente utilizadas para tratar perturbações do movimento ou câibras intestinais)

anticonvulsivantes (substâncias utilizadas para evitar ou atenuar convulsões)

barbitúricos (substâncias utilizadas geralmente para induzir o sono)

agonistas dopaminérgicos (substâncias como L-dopa, bromocriptina)

neurolépticos (substâncias utilizadas no tratamento de perturbações mentais)

anticoagulantes orais

Se for hospitalizado, informe o seu médico de que está a tomar Memantina Accord.

### **Memantina Accord com alimentos e bebidas**

Deverá informar o seu médico caso tenha recentemente alterado ou pretenda alterar a sua dieta substancialmente (ex: de uma dieta normal para uma dieta estritamente vegetariana) ou se sofrer de estados de acidose tubular renal (ATR, um excesso de substâncias formadoras de ácido no sangue devido a uma disfunção renal (função dos rins debilitada) ou infeções graves das vias urinárias (a estrutura que transporta a urina), uma vez que poderá ser necessário que o seu médico faça um ajuste da dose do medicamento.

### **Gravidez e aleitamento**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### *Gravidez*

A utilização de memantina em grávidas não é recomendada.

#### *Amamentação*

Mulheres que tomem Memantina Accord não devem amamentar.

## Condução de veículos e utilização de máquinas

O seu médico irá informá-lo se a sua doença o impede de conduzir e utilizar máquinas com segurança. Para além disso, Memantina Accord pode alterar a sua capacidade de reação, tornando a condução ou utilização de máquinas não apropriada.

## Memantina Accord contém lactose

Este medicamento contém lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, queira contactar o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá aconselhá-lo.

## 3. Como tomar Memantina Accord

A embalagem de início de tratamento com Memantina Accord só pode ser usado no início do tratamento com Memantina Accord.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### Dose

A dose de tratamento recomendada de 20 mg por dia é atingida com um aumento gradual da dose de Memantina Accord, durante as primeiras três semanas de tratamento. O esquema de tratamento também está indicado na embalagem de início de tratamento. Tome um comprimido revestido por película por dia.

Semana 1 (dia 1-7):

Tomar 1 comprimido revestido por película de 5 mg por dia (branco) durante 7 dias.

Semana 2 (dia 8-14):

Tomar 1 comprimido revestido por película de 10 mg por dia (branco com ranhura) durante 7 dias.

Semana 3 (dia 15-21):

Tomar 1 comprimido revestido por película de 15 mg por dia (laranja a laranja acinzentado) durante 7 dias.

Semana 4 e seguintes:

Tomar 1 comprimido revestido por película de 20 mg por dia (vermelho claro a vermelho acinzentado com ranhura) durante dias.

Semana 1	comprimido de 5 mg
Semana 2	comprimido de 10 mg
Semana 3	comprimido de 15 mg
Semana 4 e seguintes	comprimidos de 20 mg, uma vez por dia

### Dose de manutenção

A dose de manutenção recomendada é de 20 mg por dia.

Para a continuação do seu tratamento, consulte, por favor, o seu médico.

### Dose em doentes com compromisso da função renal

Se tiver compromisso da função renal, o seu médico deverá decidir por uma dose adequada a essa situação. Neste caso, o seu médico deverá monitorizar a sua função renal regularmente.

### Administração

Memantina Accord deve ser administrado por via oral, uma vez por dia. Para tirar o maior benefício do seu medicamento, deve tomá-lo todos os dias, à mesma hora do dia. Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos com um pouco de água. Os comprimidos revestido por película podem ser administrados com ou sem alimentos.

### Duração do tratamento

Continue a tomar Memantina Accord enquanto tiver um efeito benéfico. O seu médico deve avaliar o tratamento regularmente.

### **Se tomar mais Memantina Accord do que deveria**

- De uma forma geral, uma sobredosagem de Memantina Accord não deve ser prejudicial. Poderá detetar um maior número de sintomas, tal como descrito na secção 4. “Efeitos secundários possíveis”.
- Se tomar uma dose muito elevada de Memantina Accord, contacte o seu médico ou procure aconselhamento médico, uma vez que poderá necessitar de cuidados médicos.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Memantina Accord**

- Se se esquecer de tomar uma dose de Memantina Accord, espere e tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

De uma forma geral, os efeitos secundários observados são ligeiros a moderados.

*Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):*

- Dores de cabeça, sono, prisão de ventre, valores analíticos elevados da função hepática, tonturas, alterações do equilíbrio, falta de ar, pressão arterial elevada e hipersensibilidade ao medicamento

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):*

- Cansaço, infeções fúngicas, confusão, alucinações, vômitos, alterações na forma de andar, insuficiência cardíaca e coagulação sanguínea venosa (trombose, tromboembolia)

*Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):*

- Convulsões

*Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):*

- Inflamação do pâncreas, inflamação do fígado e reações psicóticas

A doença de Alzheimer tem sido associada a depressão, ideação suicida e suicídio. Estes efeitos têm sido comunicados em doentes tratados com memantina.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V\\*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Memantina Accord**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Memantina Accord após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Memantina Accord**

- A substância ativa é cloridrato de memantina. Cada comprimido revestido por película contém 5/10/15/20 mg de cloridrato de memantina equivalente a 4,15/8,31/12,46/16,62 mg de memantina.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona e estearato de magnésio, tudo no núcleo do comprimido; hipromelose, polissorbato 80, macrogol 400, dióxido de titânio (E 171) e, adicionalmente para Memantina Accord 15 mg e Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película são óxido de ferro amarelo e vermelho (E 172), tudo no revestimento do comprimido.

#### **Qual o aspeto de Memantina Accord e conteúdo da embalagem**

Memantina Accord 5 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se em comprimidos revestidos por película, brancos, oblongos, com a marcação “MT” de um lado e “5” no outro.

Memantina Accord 10 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se em comprimidos brancos, oblongos, com ranhura e com a marcação “MT” dividida pela ranhura num lado e “10” dividida pela ranhura no outro. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Memantina Accord 15 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se em comprimidos laranja acinzentados, oblongos, com a marcação “MT” de um lado e “15” no outro.

Memantina Accord 20 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se em comprimidos vermelhos claros a vermelhos acinzentados, oblongos, com ranhura e com a marcação “MT” dividida pela ranhura de um lado e “20” dividida pela ranhura no outro. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Uma embalagem de início de tratamento contém 28 comprimidos revestidos por película em 4 blisters com 7 comprimidos revestidos por película de Memantina Accord 5 mg, 7 comprimidos revestidos por película de Memantina Accord 10 mg, 7 comprimidos revestidos por película de Memantina Accord 15 mg e 7 comprimidos revestidos por película de Memantina Accord 20 mg.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.