

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 10 mg comprimidos revestidos por película

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimidos revestidos por película

Axura 20 mg comprimidos revestidos por película

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

### Axura 10 mg comprimidos revestidos por película

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

### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimidos revestidos por película

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.

### Axura 20 mg comprimidos revestidos por película

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

### Axura 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, amarelos a amarelos esbranquiçados, em forma oval, com a gravação "M" no lado direito e no lado esquerdo da linha de quebra de um lado e as impressões "1" e "0" no lado esquerdo e no lado direito da linha de quebra do outro (comprimento do comprimido: aprox. 11,0 mm, largura do comprimido: aprox. 5,0 mm).

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

### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos revestidos por película de 5 mg são comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, em forma oval, com a gravação "5" de um lado e "MEM" no outro (comprimento do comprimido: aprox. 8,0 mm, largura do comprimido: aprox. 4,0 mm).

Os comprimidos revestidos por película de 10 mg são comprimidos revestidos por película, amarelos a amarelos esbranquiçados, em forma oval, com a gravação "M" no lado direito e no lado esquerdo da linha de quebra e do outro lado as impressões "1" e "0" no lado esquerdo e no lado direito da linha de quebra (comprimento do comprimido: aprox. 11,0 mm, largura do comprimido: aprox. 5,0 mm). O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

Os comprimidos revestidos por película de 15 mg são comprimidos revestidos por película, de cor laranja, em forma oval, com a gravação "15" de um lado e "MEM" do outro (comprimento do comprimido: aprox. 12,0 mm, largura do comprimido: aprox. 6,3 mm).

Os comprimidos revestidos por película de 20 mg são comprimidos revestidos por película, de cor rosa, em forma oval, com as gravações “20” de um lado e “MEM” no outro (comprimento do comprimido: aprox. 13,0 mm, largura do comprimido: aprox. 7,0 mm).

#### Axura 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de cor rosa, em forma oval, com as gravações “20” de um lado e “MEM” no outro (comprimento do comprimido: aprox. 13,0 mm, largura do comprimido: aprox. 7,0 mm).

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave.

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

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer.

#### Posologia

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.

#### Axura 10 mg comprimidos revestidos por película

##### *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.

### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimidos revestidos por película

#### *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 a esbranquiçado, em forma oval) durante 7 dias.

Semana 2 (dia 8-14):

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 10 mg por dia (amarelo a amarelo esbranquiçado, em forma oval) durante 7 dias.

Semana 3 (dia 15-21):

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

Semana 4 e seguintes:

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 20 mg por dia (rosa, em forma oval) 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 (20 mg, uma vez por dia), tal como descrito anteriormente.

### Axura 20 mg comprimidos revestidos por película

#### *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.

## 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 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 Axura em doentes com compromisso hepático grave.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Axura em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Axura deve ser administrado uma vez por dia e 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 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.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **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 monoxigenase, 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 Axura sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou 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 Axura e 1595 doentes tratados com placebo, as taxas globais de incidência de reações adversas com Axura 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 Axura 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 Axura e desde que foi introduzida no mercado. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### Lista tabulada 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).

CLASSE 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

CLASSES DE SISTEMAS DE ÓRGÃOS	FREQUÊNCIA	REAÇÃO ADVERSA
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Obstipação
	Pouco frequentes	Vómitos
	Desconhecido	Pancreatite <sup>2</sup>
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Valores analíticos elevados da função hepática
	Desconhecido	Hepatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	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.

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 Axura.

#### 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 2000 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 sobreestimulação 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 antidePRESSivos, código ATC: N06DX01.

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

A memantina é um antagonista não competitivo de receptores 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 e 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 a 23). Na análise primária definida prospectivamente, 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 e 150 ng/ml (0,5-1 µmol) com grandes variações interindividuais. Quando da administração

de doses diárias de 5 a 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-dimetil-gludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e 1-nitroso-3,5-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 a 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 a 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 a 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 anfifílicas catiônicas. 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

#### Axura 10 mg comprimidos revestidos por película

##### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Sílica coloidal anidra  
Esterato de magnésio

##### Revestimento do comprimido

Hipromelose  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E 171)  
Óxido de ferro amarelo (E 172)

#### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimidos revestidos por película

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

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Sílica coloidal anidra  
Esterato de magnésio

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

Hipromelose  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E 171)

*Adicionalmente para os comprimidos revestidos por película de 10 mg:*  
Óxido de ferro amarelo (E 171)

*Adicionalmente para os comprimidos revestidos por película de 15 mg e de 20 mg:*  
Óxido de ferro amarelo e vermelho (E 172)

#### Axura 20 mg comprimidos revestidos por película

##### Núcleo do comprimido revestido por película

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Sílica coloidal anidra  
Esterato de magnésio

##### Revestimento do comprimido revestido por película

Hipromelose  
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**

4 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

### Axura 10 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de blisters contendo 7, 10, 14 ou 20 comprimidos por fita termossoldada blister (Alu/PP). Embalagens de 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100, 112 comprimidos. Embalagem múltipla contendo 840 (20 x 42), 980 (10 x 98) ou 1.000 (20 x 50) comprimidos.

### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 28 comprimidos revestidos por película em 4 blisters de Alu/PVDC/PE/PVC ou de Alu/PP com 7 comprimidos revestidos por película de 5 mg, 7 comprimidos revestidos por película de 10 mg, 7 comprimidos revestidos por película de 15 mg e 7 comprimidos revestidos por película de 20 mg.

### Axura 20 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de blisters contendo 14 comprimidos revestidos por película por blister de Alu/PVDC/PE/PVC ou de Alu/PP. Embalagens de 14, 28, 42, 56, 98 comprimidos revestidos por película. Embalagem múltipla contendo 840 (20 x 42) comprimidos revestidos por película.

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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

### Axura 10 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/001  
EU/1/02/218/002  
EU/1/02/218/003  
EU/1/02/218/007  
EU/1/02/218/008  
EU/1/02/218/009  
EU/1/02/218/010  
EU/1/02/218/012  
EU/1/02/218/013

EU/1/02/218/014  
EU/1/02/218/015  
EU/1/02/218/030

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/016  
EU/1/02/218/023

Axura 20 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/017  
EU/1/02/218/018  
EU/1/02/218/019  
EU/1/02/218/020  
EU/1/02/218/021  
EU/1/02/218/022  
EU/1/02/218/024  
EU/1/02/218/025  
EU/1/02/218/026  
EU/1/02/218/027  
EU/1/02/218/028  
EU/1/02/218/029

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

Data da primeira autorização: 17 maio 2002  
Data da renovação mais recente: 20 junho 2007

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 5 mg/doseamento solução oral

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

1 g de solução contém 10 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 8,31 mg de memantina.

Cada ativação da bomba (um doseamento ou bombada) dispensa 0,5 ml de solução que contém 5 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 4,16 mg de memantina.

Excipientes: cada mililitro de solução contém 100 mg de sorbitol (E 420), ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução oral.

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave.

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

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer.

#### Posologia

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 uma vez 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 0,5 ml de solução (5 mg), equivalente a uma doseamento ou bombada por dia durante 7 dias.

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

O doente deve tomar 1 ml de solução (10 mg), equivalente a dois doseamentos ou bombadas por dia durante 7 dias.

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

O doente deve tomar 1,5 ml de solução (15 mg), equivalente a três doseamentos ou bombadas por dia durante 7 dias.

#### Semana 4 e seguintes:

O doente deve tomar 2 ml de solução (20 mg), equivalente a quatro doseamentos ou bombadas uma vez por dia.

#### Dose de manutenção

A dose de manutenção recomendada é de 20 mg (2 ml de solução, equivalente a quatro doseamentos ou bombadas) 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 (2 ml de solução, equivalente a quatro doseamentos ou bombadas) 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 (1 ml de solução, equivalente a duas doses). 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 (1 ml de solução, equivalente a duas doses) por dia.

#### *Compromisso hepática*

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 Axura em doentes com compromisso hepático grave.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Axura em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Axura deve ser tomado uma vez por dia à mesma hora de cada dia.

A solução pode ser tomada com ou sem alimentos. A solução não pode ser vertida ou bombeada diretamente na boca a partir do frasco ou da bomba, mas deve ser doseada para uma colher ou para um copo de água utilizando a bomba. Para instruções detalhadas sobre a preparação e manuseamento do produto ver secção 6.6.

#### **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 outros 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 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:* A solução oral contém sorbitol. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

Adicionalmente, este medicamento contém potássio, embora numa quantidade inferior a 1 mmol (39 mg) por dose, pelo que se pode considerar livre de potássio.

#### **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 do 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 monoxigenase, 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 Axura sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados, pelo que os doentes em ambulatório devem ser avisados para ter cuidados especiais.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos sobre demência moderada a grave, envolvendo 1.784 doentes tratados com Axura e 1595 tratados com placebo, as taxas globais de incidência de reações adversas com Axura 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 Axura 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 Axura e desde que foi introduzida no mercado. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistema 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.

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 Axura.

#### 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 da 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 2000 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 sobreestimulação 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 antidePRESSivos, código ATC: N06DX01.

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

A memantina é um antagonista não competitivo de receptores 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 da 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 e 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 a 23). Na análise primária definida prospectivamente, 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 e 150 ng/ml (0,5-1  $\mu$ mol) com grandes variações interindividuais. Quando da administração de doses diárias de 5 a 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-dimetil-gludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nenhum destes metabolitos exibe atividade antagonista 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 a 100 horas. Em voluntários com função renal normal, a depuração total ( $\text{Cl}_{tot}$ ) 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 7 a 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 a 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 anfifílicas catiônicas. 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**

Sorbato de potássio  
Sorbitol (E 420)  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

Uma vez aberto, o conteúdo do frasco deve ser utilizado no espaço de 3 meses.

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

Não conservar acima de 30°C.

O frasco com a bomba colocada deve apenas ser mantido e transportado numa posição vertical.

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

50 ml (e 10 x 50 ml) de solução em frascos de vidro castanho (Classe Hidrolítica II) e 100 ml em frascos de vidro castanho (Classe Hidrolítica III).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

Antes da primeira utilização, a bomba doseadora tem de ser enroscada no frasco. Para remover o fecho com rosca do frasco, a cápsula de fecho deve ser rodada no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio e completamente desenroscada (fig. 1).

1.



Montagem da bomba doseadora no frasco:

A bomba doseadora tem de ser removida do saco plástico (fig. 2) e colocada no topo do frasco, introduzindo cuidadosamente o tubo de imersão de plástico no frasco. Então, a bomba doseadora deve ser colocada sobre o pescoço do frasco e enroscada no sentido dos ponteiros do relógio até que fique firmemente colocada (fig 3). Para a utilização pretendida, a bomba doseadora só é enroscada uma vez, no início da utilização, e nunca deverá ser desenroscada.

2.



3.



Utilização da bomba doseadora para a dispensa:

A cabeça da bomba doseadora tem duas posições e é fácil de rodar – no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (posição desbloqueada) e no sentido dos ponteiros do relógio (posição bloqueada). A cabeça da bomba doseadora não deve ser pressionada quando se encontre na posição bloqueada. A solução deve apenas ser dispensada quando na posição desbloqueada. Para tal, a cabeça da bomba doseadora tem de ser rodada na direção da seta cerca de um oitavo de volta, até que se verifique uma resistência (fig. 4)

4.

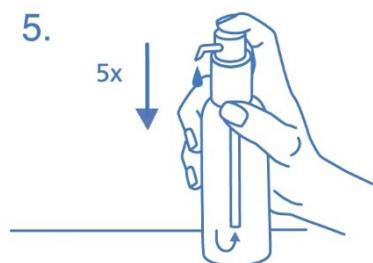


A bomba de dosagem está, assim, pronta para ser utilizada.

Preparação da bomba doseadora:

Quando utilizada pela primeira vez, a bomba doseadora não dispensa a quantidade correta de solução oral. Como tal, a bomba deve ser preparada (fixa) pressionando a cabeça da bomba doseadora completamente para baixo 5 vezes sucessivas (fig. 5).

5.



A solução assim dispensada é rejeitada. Da próxima vez que a cabeça da bomba doseadora for pressionada completamente até baixo (equivalente a uma bombada), a dose correta será dispensada (1 doseamento ou bombada é equivalente a 0,5 ml de solução oral, e contém 5 mg da substância ativa, cloridrato de memantina; fig. 6)

6.



Correta utilização da bomba doseadora:

O frasco deve ser colocado sobre uma superfície plana, horizontal, por exemplo, o tampo de uma mesa, e apenas utilizada numa posição vertical. Um copo com um pouco de água ou uma colher deve ser colocado sob a cânula e a cabeça da bomba doseadora tem de ser pressionada até ao fim de uma forma firme mas calma e constante (não demasiado lentamente) (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



A cabeça da bomba doseadora pode então ser libertada e está pronta para o novo doseamento ou bombada.

A bomba doseadora deve ser apenas utilizada com a solução de cloridrato de memantina no frasco fornecido, não para outras substâncias ou recipientes. Se a bomba não funcionar como descrito durante a utilização pretendida e de acordo com as instruções, o doente deverá consultar o médico prescritor ou um farmacêutico. A bomba doseadora deve ser bloqueada depois de utilizada.

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

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/005  
EU/1/02/218/006  
EU/1/02/218/011

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

Data da primeira autorização: 17 maio 2002  
Data da renovação mais recente: 20 junho 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet 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

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

## **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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão 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).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM DE BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 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**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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**

VAL.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Eckenheimer Landstr. 100

D-60318 Frankfurt/Main

Alemanha

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

EU/1/02/218/012 14 comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/007 28 comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/001 30 comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/013 42 comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/002 50 comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/008 56 comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/014 98 comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/003 100 comprimidos revestidos por película

EU/1/02/218/009 112 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

Axura 10 mg comprimidos

**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**

**EMBALAGEM DE 42, 50 E 98 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA COMO  
ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO / COMPONENTE DE EMBALAGEM MÚLTIPLA  
(SEM “BLUE BOX”)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 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****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

42 comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidos separadamente.

50 comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidos separadamente.

98 comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidos separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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**

VAL.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/010 1000 comprimidos revestidos por película (20 x 50)  
EU/1/02/218/015 980 comprimidos revestidos por película (10 x 98)  
EU/1/02/218/030 840 comprimidos revestidos por película (20 x 42)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Axura 10 mg comprimidos

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

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

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO INVÓLUCRO EXTERIOR EM EMBALAGENS MÚLTIPLAS (20 X 42 COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM PELÍCULA, 20 X 50 COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM PELÍCULA E 10 X 98 COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM PELÍCULA) ENVOLVIDAS EM PELÍCULA (INCLUINDO "BLUE BOX")**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 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****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla 840 (20 embalagens de 42) comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla 980 (10 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla 1000 (20 embalagens de 50) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**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**

VAL.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/010 1000 comprimidos revestidos por película (20 x 50)  
EU/1/02/218/015 980 comprimidos revestidos por película (10 x 98)  
EU/1/02/218/030 840 comprimidos revestidos por película (20 x 42)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**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 REVESTIDOS EM PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 10 mg comprimidos revestidos por película  
Cloridrato de memantina

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

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO PARA FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 5 mg/doseamento, solução oral  
Cloridrato de memantina.

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

Cada ativação da bomba (um doseamento) dispensa 0,5 ml de solução que contém 5 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 4,16 mg de memantina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

A solução também contém sorbitol (E 420)  
Consultar folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral  
50 ml  
100 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Após abertura, usar no prazo de 3 meses.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/005 50 ml

EU/1/02/218/006 100 ml

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

Axura 5 mg/doseamento, solução.

**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 E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****CARTONAGEM E RÓTULO PARA FRASCO DE 50 ml COMO EMBALAGEM INTERMÉDIA / COMPONENTE DE UMA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 5 mg/doseamento, solução oral  
Cloridrato de memantina.

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

Cada ativação da bomba (um doseamento) dispensa 0,5 ml de solução que contém 5 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 4,16 mg de memantina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

A solução também contém sorbitol (E 420).  
Consultar folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

50 ml solução oral  
Componente de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidos separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Após abertura, usar no prazo de 3 meses.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/011 500 ml (10 x 50 ml)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

Axura 5 mg/doseamento solução.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****RÓTULO DO INVÓLUCRO EXTERIOR EM EMBALAGENS MÚLTIPLAS (10 x 50 ml)  
ENVOLVIDAS EM PELÍCULA (INCLUINDO “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 5 mg/doseamento, solução oral  
Cloridrato de memantina.

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

Cada ativação da bomba (uma doseamento) dispensa 0,5 ml de solução que contém 5 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 4,16 mg de memantina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

A solução também contém sorbitol (E 420).  
Consultar folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla 500 ml, composta por 10 embalagens, cada uma contendo 1 um frasco de 50 ml de solução oral.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Após abertura, usar no prazo de 3 meses.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/011 500 ml (10 x 50 ml)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**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**

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

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

Axura 5 mg comprimidos revestidos por película  
Axura 10 mg comprimidos revestidos por película  
Axura 15 mg comprimidos revestidos por película  
Axura 20 mg comprimidos revestidos por película  
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**

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

Cada embalagem com 28 comprimidos revestidos por película, para um plano de tratamento de 4 semanas, contém:

7 x Axura 5 mg  
7 x Axura 10 mg  
7 x Axura 15 mg  
7 x Axura 20 mg

Um comprimido por dia

Semana 1  
Dia 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7  
7 comprimidos revestidos por película. Axura 5 mg

Semana 2  
Dia 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14  
7 comprimidos revestidos por película. Axura 10 mg

Semana 3  
Dia 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21  
7 comprimidos revestidos por película. Axura 15 mg

Semana 4  
Dia 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28

7 comprimidos revestidos por película. Axura 20 mg

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

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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**

VAL.

## **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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/016 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/023 28 comprimidos revestidos por película

## **13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Axura 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimidos revestido 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 REVESTIDOS EM PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimidos revestidos por película  
Cloridrato de memantina

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

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM DE BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 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**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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**

VAL.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/017 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/018 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/019 42 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/020 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/021 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/024 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/025 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/026 42 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/027 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/02/218/028 98 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Axura 20 mg comprimidos

**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**

**EMBALAGEM DE 42 COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM PELÍCULA COMO  
ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO / COMPONENTE DE EMBALAGEM MÚLTIPLA  
(SEM “BLUE BOX”)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 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****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

42 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidos separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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**

VAL.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/022 840 comprimidos revestidos por película (20 x 42)  
EU/1/02/218/029 840 comprimidos revestidos por película (20 x 42)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Axura 20 mg comprimidos

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

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

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO INVÓLUCRO EXTERIOR EM EMBALAGENS MÚLTIPLAS (20 X 42 COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM PELÍCULA) ENVOLVIDAS EM PELÍCULA (INCLUINDO “BLUE BOX”)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 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****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla 840 (20 embalagens de 42) comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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**

VAL.

**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**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

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

EU/1/02/218/022 840 comprimidos revestidos por película (20 x 42)  
EU/1/02/218/029 840 comprimidos revestidos por película (20 x 42)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**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 REVESTIDOS EM PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axura 20 mg comprimidos revestidos por película  
Cloridrato de memantina

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

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**5. OUTRAS**

Seg → Ter → Qua → Qui → Sex → Sab → Dom

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

## 1. O que é Axura e para que é utilizado

### Como atua Axura

Axura contém a substância ativa cloridrato de memantina.

Axura pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos antidePRESSivos.

A perda de memória associada à doença de Alzheimer deve-se a uma perturbação dos sinais mensageiros no cérebro. O cérebro contém receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. Axura pertence a um grupo de medicamentos denominado antagonistas dos receptores NMDA. Axura atua nestes receptores, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória.

### Para que é utilizado Axura

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

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Axura

### Não tome Axura

- Se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Axura

- 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 Axura 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**

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

### **Outros medicamentos e Axura**

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 Axura 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 cãibras 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 Axura.

### **Axura 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 amamentação**

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 Axura 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, Axura pode alterar a sua capacidade de reação, tornando a condução ou utilização de máquinas não apropriada.

### **Axura contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Axura**

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

#### **Dose**

A dose recomendada de Axura 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 (1x5 mg) na primeira semana. Esta dose é aumentada para um comprimido revestido por película uma vez por dia (1x10 mg) na segunda semana e 1 comprimido revestido por película e meio uma vez por dia, na terceira semana. A partir da quarta semana, a dose habitual é de 2 comprimidos revestidos por película, uma vez por dia (1x20 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**

Axura 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 água. Os comprimidos revestidos por película podem ser administrados com ou sem alimentos.

#### **Duração do tratamento**

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

#### **Se tomar mais Axura do que deveria**

- De uma forma geral, uma sobredosagem de Axura 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 Axura, contacte o seu médico ou procure aconselhamento médico, uma vez que poderá necessitar de cuidados médicos.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Axura**

- Se se esquecer de tomar uma dose de Axura, 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 manifestam em todas as pessoas.

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

*Frequentes (pode afectar até 1 em 10 usuários):*

- 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 (pode afectar até 1 em 100 usuários):*

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

*Muito raros (pode afectar até 1 em 10.000 usuários):*

- Convulsões

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

- Inflamação do pâncreas, inflamação do fígado (hepatite) 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 Axura.

#### **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 Axura**

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

Não utilize Axura 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 Axura**

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 celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio, tudo no núcleo do comprimido; hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânia (E 171) e óxido de ferro amarelo (E 172), tudo no revestimento do comprimido.

##### **Qual o aspeto de Axura e conteúdo da embalagem**

Axura comprimidos revestidos por película apresenta-se em comprimidos revestidos por película, amarelos a amarelos esbranquiçados, em forma oval, com a gravação “M” no lado direito e no lado esquerdo da linha de quebra de um lado e as impressões “1” e “0” no lado esquerdo e no lado direito da linha de quebra do outro. O comprimento tem aproximadamente 11,0 mm de comprimento e 5,0 mm de largura.

Axura comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens de 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, 840 (20 x42) comprimidos revestidos por película, 980 (10 x 98) comprimidos revestidos por película ou 1.000 (20 x 50) comprimidos revestidos por película acondicionados em blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

#### **Fabricante**

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)69 1503-0

**България**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Тел.: +49 (0)69 1503-0

**Česká republika**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Danmark**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503-0

**Deutschland**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Eesti**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Ελλάδα**  
Merz Pharmaceuticals GmbH

**Lietuva**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Luxembourg/Luxemburg**  
HANFF Global Health Solutions s.à r.l.  
Tél/Tel: +352 45 07 07-1

**Magyarország**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Malta**  
Clinipharm Co. Ltd  
Tel: +356 21 43 74 15

**Nederland**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Norge**  
Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503-0

**Österreich**  
Merz Pharma Austria GmbH

Τηλ: +49 (0)69 1503-0

Tel.: +43 1 865 88 95

### **España**

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.  
Tel. +34 91 117 89 17

### **France**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél: +49 (0)69 1503-0

### **Hrvatska**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Ireland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Ísland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Sími.: +49 (0)69 1503-0

### **Italia**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Kύπρος**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

### **Latvija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Polska**

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA  
Tel: +48 22 634 02 22

### **Portugal**

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.  
Tel. +34 91 117 89 17

### **România**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503-0

### **Slovenija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Slovenská republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Suomi/Finland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Sverige**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

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

### Axura 5 mg/doseamento, solução oral 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 Axura e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Axura
3. Como tomar Axura
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Axura
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Axura e para que é utilizado

##### Como atua Axura

Axura contém a substância ativa cloridrato de memantina.

Axura pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos antidePRESSivos.

A perda de memória associada à doença de Alzheimer deve-se a uma perturbação dos sinais mensageiros no cérebro. O cérebro contém receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. Axura pertence a um grupo de medicamentos denominado antagonistas dos receptores NMDA. Axura atua nestes receptores do NMDA, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória.

##### Para que é utilizado Axura

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

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar Axura

##### Não tome Axura

- se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Axura.

- 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 Axura 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**

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

### **Outros medicamentos e Axura**

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 Axura 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 cãibras intestinais)
- anticonvulsivantes (substâncias utilizadas para evitar ou atenuar convulsões)
- barbitúricos (substâncias utilizadas geralmente para induzir o sono)
- agonistas dopaminérgicos (substâncias como L-dopa, bromocriptina)
- neurolepticos (substâncias utilizadas no tratamento de perturbações mentais)
- anticoagulantes orais

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

### **Axura 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 amamentação**

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 Axura 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, Axura pode alterar a sua capacidade de reação, tornando a condução ou utilização de máquinas não apropriada.

### **Axura contém sorbitol**

Este medicamento contém 100 mg de sorbitol por grama, o que equivale a 200 mg/4 atuações da bomba. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

Adicionalmente, este medicamento contém potássio, embora numa quantidade inferior a 1 mmol (39 mg) por dose, pelo que se pode considerar livre de potássio.

### 3. Como tomar Axura

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

#### Dose

Uma bombada contém 5 mg de cloridrato de memantina.

A dose recomendada de Axura para doentes adultos e idosos é de quatro atuações, equivalente a 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	um doseamento / bombada
semana 2	dois doseamentos / bombadas
semana 3	três doseamentos / bombadas
semana 4 e seguintes	quatro doseamentos / bombadas

A dose inicial normal é de um doseamento / bombada (1 x 5 mg) uma vez por dia na primeira semana. Esta dose é aumentada na segunda semana para dois doseamentos / bombadas uma vez por dia (1 x 10 mg) e na terceira semana para três doseamentos / bombadas uma vez por dia (1 x 15 mg). A partir da quarta semana, a dose recomendada é de quatro doseamentos / bombadas, 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

Axura deve ser tomado 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. A solução deve ser administrada com um pouco de água. A solução devem ser administrada com ou sem alimentos. Para instruções detalhadas sobre a preparação e manuseamento do produto ver no fim deste folheto.

#### Duração do tratamento

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

#### Se tomar mais Axura do que deveria

- de uma forma geral, uma sobredosagem de Axura 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 Axura, contacte o seu médico ou procure aconselhamento médico, uma vez que poderá necessitar de cuidados médicos.

#### Caso se tenha esquecido de tomar Axura

- se se esquecer de tomar uma dose de Axura, 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 manifestam em todas as pessoas.

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

*Frequentes (pode afectar até 1 em 10 usuários):*

- 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 (pode afectar até 1 em 100 usuários):*

- cansaço, infecções fúngicas, confusão, alucinações, vómitos, alterações na forma de andar, insuficiência cardíaca, coagulação sanguínea venosa (trombose/tromboembolia)

*Muito raros (pode afectar até 1 em 10.000 usuários):*

- convulsões

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

- inflamação do pâncreas, inflamação do fígado (hepatite) 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 Axura.

#### **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 Axura**

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

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

Não conservar acima de 30°C.

Uma vez aberto, os conteúdos do frasco devem ser utilizados no espaço de 3 meses.

O frasco com a bomba colocada deve ser mantido e transportado apenas numa posição vertical.

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 Axura**

A substância ativa é cloridrato de memantina.

Cada atuação da bomba (uma bombada) liberta 0,5 ml de solução que contém 5 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 4,16 mg de memantina.

Os outros componentes são: sorbato de potássio, sorbitol (E 420) e água purificada.

#### **Qual o aspetto de Axura e conteúdo da embalagem**

Axura solução oral apresenta-se como uma solução clara, incolor a ligeiramente amarelada.

Axura solução oral está disponível em frascos de 50 ml, 100 ml ou 500 ml (10 x 50 ml).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

#### **Fabricante**

Merz Pharma GmbH & Co. KgaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

#### **België/Belgique/Belgien**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **България**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503-0

#### **Česká republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Danmark**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503-0

#### **Deutschland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Eesti**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Ελλάδα**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

#### **España**

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.

#### **Lietuva**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Luxembourg/Luxemburg**

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.  
Tél/Tel: +352 45 07 07-1

#### **Magyarország**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Malta**

Clinipharm Co. Ltd  
Tel: +356 21 43 74 15

#### **Nederland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Norge**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503-0

#### **Österreich**

Merz Pharma Austria GmbH  
Tel.: +43 1 865 88 95

#### **Polska**

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA

Tel. +34 91 117 89 17

Tel: +48 22 634 02 22

#### **France**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél: +49 (0)69 1503-0

#### **Hrvatska**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Ireland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Ísland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Sími.: +49 (0)69 1503-0

#### **Italia**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Kύπρος**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

#### **Latvija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Portugal**

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.  
Tel. +34 91 117 89 17

#### **România**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503-0

#### **Slovenija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Slovenská republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Suomi/Finland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Sverige**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

#### **Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

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

#### **Instruções para correta utilização da bomba**

A solução não deve ser vertida ou bombeada diretamente na boca a partir do frasco ou da bomba.  
Meça a dose para uma colher ou para um copo de água, utilizando a bomba.

Remova o fecho com rosca do frasco:

A cápsula de fecho deve ser rodada no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio, completamente desenroscada e removida (fig. 1).

1.



Montagem da bomba doseadora no frasco:

Retire a bomba doseadora do saco plástico (fig. 2) e coloque-a no topo do frasco. Introduza cuidadosamente o tubo de imersão de plástico no frasco. Mantenha a bomba doseadora sobre o pescoço do frasco e enrosque-a no sentido dos ponteiros do relógio até que esteja firmemente ajustada (fig 3). A bomba doseadora é apenas enroscada uma vez, quando se inicia a utilização, e nunca deverá ser desenroscada.

2.



3.



Como funciona a bomba doseadora:

A cabeça da bomba doseadora tem duas posições e é fácil de rodar:

- no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio para desbloquear e
- no sentido dos ponteiros do relógio para bloquear.

A cabeça da bomba doseadora não deve ser pressionada quando se encontre na posição bloqueada. A solução deve apenas ser dispensada quando na posição desbloqueada. Para desbloquear, rode a cabeça da bomba na direção da seta até que não consiga rodar mais (cerca de um oitavo de volta, fig. 4) A bomba doseadora está então pronta para ser utilizada.

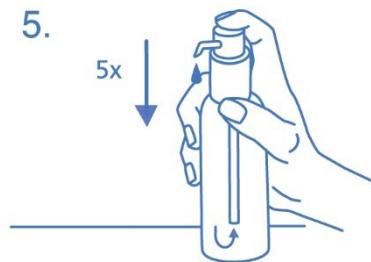
4.



Preparação da bomba doseadora:

Quando utilizada pela primeira vez, a bomba doseadora não dispensa a quantidade correta de solução oral. Como tal, a bomba deve ser preparada (fixa) pressionando a cabeça da bomba doseadora completamente para baixo 5 vezes sucessivas (fig. 5).

5.



A solução assim dispensada é rejeitada. Da próxima vez que a cabeça da bomba doseadora for pressionada completamente até baixo (equivalente a uma bombada), a dose correta será dispensada (fig. 6).

6.



Correta utilização da bomba doseadora:

Coloque o frasco sobre uma superfície plana, horizontal, por exemplo, o tampo de uma mesa, e utilize-o apenas numa posição vertical. Coloque um copo com um pouco de água ou uma colher sob a cânula. Pressione a cabeça da bomba doseadora de uma forma firme mas calma e constante - não demasiado lentamente (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



A cabeça da bomba doseadora pode então ser libertada e está pronta para a novo doseamento ou bombada.

A bomba doseadora deve apenas ser utilizada com a solução de Axura no frasco fornecido, não para outras substâncias ou recipientes. Se a bomba não funcionar corretamente, consulte o seu médico ou um farmacêutico. Bloqueie a bomba doseadora depois de utilizar Axura.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Axura 5 mg comprimidos revestidos por película  
Axura 10 mg comprimidos revestidos por película  
Axura 15 mg comprimidos revestidos por película  
Axura 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 Axura e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Axura
3. Como tomar Axura
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Axura
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é Axura e para que é utilizado

#### Como atua Axura

Axura contém a substância ativa cloridrato de memantina.

Axura pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos antidePRESSivos.

A perda de memória associada à doença de Alzheimer deve-se a uma perturbação dos sinais mensageiros no cérebro. O cérebro contém receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. Axura pertence a um grupo de medicamentos denominado antagonistas dos receptores NMDA. Axura atua nestes receptores, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória.

#### Para que é utilizado Axura

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

### 2. O que precisa de saber antes de tomar Axura

#### Não tome Axura

- Se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Axura

- 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 Axura 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**

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

### **Outros medicamentos e Axura**

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 Axura 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 cãibras 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 Axura.

### **Axura 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 infecções 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 amamentação**

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 Axura 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, Axura pode alterar a sua capacidade de reação, tornando a condução ou utilização de máquinas não apropriada.

### **Axura contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Axura**

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

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 Axura, 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 a esbranquiçado, em forma oval) durante 7 dias.

Semana 2 (dia 8-14):

Tomar 1 comprimido revestido por película de 10 mg por dia (amarelo a amarelo esbranquiçado e em forma oval) durante 7 dias.

Semana 3 (dia 15-21):

Tomar 1 comprimido revestido por película de 15 mg por dia (laranja, em forma oval) durante 7 dias.

Semana 4 e seguintes:

Tomar 1 comprimido revestido por película de 20 mg por dia (rosa, em forma oval) durante 7 dias.

semana 1	comprimido revestido por película de 5 mg
semana 2	comprimido revestido por película de 10 mg
semana 3	comprimido revestido por película de 15 mg
semana 4 e seguintes	comprimidos revestidos por película 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**

Axura 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 água. Os comprimidos revestido por película podem ser administrados com ou sem alimentos.

## **Duração do tratamento**

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

## **Se tomar mais Axura do que deveria**

- De uma forma geral, uma sobredosagem de Axura 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 Axura, contacte o seu médico ou procure aconselhamento médico, uma vez que poderá necessitar de cuidados médicos.

## **Caso se tenha esquecido de tomar Axura**

- Se se esquecer de tomar uma dose de Axura, 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 manifestam em todas as pessoas.

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

*Frequentes (pode afectar até 1 em 10 usuários):*

- 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 (pode afectar até 1 em 100 usuários):*

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

*Muito raros (pode afectar até 1 em 10.000 usuários):*

- Convulsões

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

- Inflamação do pâncreas, inflamação do fígado (hepatite) 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 Axura.

## **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 Axura**

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

Não utilize Axura 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 Axura

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 de Axura 5/10/15 e 20 mg comprimidos revestidos por película são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio, tudo no núcleo do comprimido revestido por película; e hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E 171) e, adicionalmente para Axura 10 mg comprimidos revestidos por película é óxido de ferro amarelo (E 172) e para Axura 15 mg e Axura 20 mg comprimidos revestidos por película são óxido de ferro amarelo e vermelho (E 172), tudo no revestimento do comprimido revestido por película.

### Qual o aspetto de Axura e conteúdo da embalagem

Axura 5 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se em comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, em forma oval, com a gravação “5” de um lado e “MEM” do outro. O comprimido tem aproximadamente 8,0 mm de comprimento e 4,0 mm de largura.

Axura 10 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se em comprimidos revestidos por película, amarelos a amarelos esbranquiçados, em forma oval, com a gravação “M” no lado direito e no lado esquerdo da linha de quebra e as impressões “1” e “0” no lado esquerdo e direito da linha de quebra do outro. O comprimido tem aproximadamente 11,0 mm de comprimento e 5,0 mm de largura. Os comprimidos revestidos por película pode ser dividido em metades iguais.

Axura 15 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se em comprimidos revestidos por película, de cor laranja, em forma oval, com as gravações “15” de um lado e “MEM” do outro. O comprimido tem aproximadamente 12,0 mm de comprimento e 6,3 mm de largura.

Axura 20 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se em comprimidos revestidos por película, de cor rosa, em forma oval, com as gravações “20” de um lado e “MEM” do outro. O comprimido tem aproximadamente 13,0 mm de comprimento e 7,0 mm de largura

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

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

### Fabricante

Merz Pharma GmbH & Co. KgaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**  
Merz Pharmaceuticals GmbH

**Lietuva**  
Merz Pharmaceuticals GmbH

Tél/Tel: +49 (0)69 1503-0

### **България**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Тел.: +49 (0)69 1503-0

### **Česká republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Danmark**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503-0

### **Deutschland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Eesti**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Ελλάδα**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

### **España**

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.  
Tel. +34 91 117 89 17

### **France**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél: +49 (0)69 1503-0

### **Hrvatska**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Ireland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Ísland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Sími.: +49 (0)69 1503-0

### **Italia**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Κύπρος**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

### **Latvija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Luxembourg/Luxemburg**

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.  
Tél/Tel: +352 45 07 07-1

### **Magyarország**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Malta**

Clinipharm Co. Ltd  
Tel: +356 21 43 74 15

### **Nederland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Norge**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503-0

### **Österreich**

Merz Pharma Austria GmbH  
Tel.: +43 1 865 88 95

### **Polska**

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA  
Tel: +48 22 634 02 22

### **Portugal**

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.  
Tel. +34 91 117 89 17

### **România**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503-0

### **Slovenija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Slovenská republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Suomi/Finland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)69 1503-0

### **Sverige**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

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

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

## 1. O que é Axura e para que é utilizado

### Como atua Axura

Axura contém a substância ativa cloridrato de memantina.

Axura pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos antidePRESSivos.

A perda de memória associada à doença de Alzheimer deve-se a uma perturbação dos sinais mensageiros no cérebro. O cérebro contém receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. Axura pertence a um grupo de medicamentos denominado antagonistas dos receptores NMDA. Axura atua nestes receptores, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória.

### Para que é utilizado Axura

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

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Axura

### Não tome Axura

- Se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Axura

- 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 Axura 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**

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

### **Outros medicamentos e Axura**

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 Axura 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 cãibras 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 Axura.

### **Axura 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 infecções 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 amamentação**

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 Axura 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, Axura pode alterar a sua capacidade de reação, tornando a condução ou utilização de máquinas não apropriada.

### **Axura contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Axura**

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

#### **Dose**

A dose recomendada de Axura 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 Axura 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**

Axura 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 água. Os comprimidos revestidos por película podem ser administrados com ou sem alimentos.

#### **Duração do tratamento**

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

#### **Se tomar mais Axura do que deveria**

- De uma forma geral, uma sobredosagem de Axura 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 Axura, contacte o seu médico ou procure aconselhamento médico, uma vez que poderá necessitar de cuidados médicos.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Axura**

- Se se esquecer de tomar uma dose de Axura, 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 manifestam em todas as pessoas.

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

*Frequentes (pode afectar até 1 em 10 usuários):*

- 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 (pode afectar até 1 em 100 usuários):*

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

*Muito raros (pode afectar até 1 em 10.000 usuários):*

- Convulsões

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

- Inflamação do pâncreas, inflamação do fígado (hepatite) 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 Axura.

### **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 Axura**

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

Não utilize Axura 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 Axura**

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 celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, tudo no núcleo do comprimido revestido por película; e hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo e verde (E 172), tudo no revestimento do comprimido revestido por película.

### **Qual o aspeto de Axura e conteúdo da embalagem**

Axura comprimidos revestidos por película apresenta-se em comprimidos revestidos por película de cor rosa, em forma oval, com as gravações “20” de um lado e “MEM” do outro. O comprimido tem aproximadamente 13,0 mm de comprimento e 7,0 mm de largura

Os comprimidos revestidos por película de Axura estão disponíveis em embalagens de 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. Embalagem múltipla contendo 840 (20 x 42) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

**Fabricante**

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)69 1503-0

**България**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503-0

**Česká republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Danmark**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503-0

**Deutschland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Eesti**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Ελλάδα**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

**España**

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.  
Tel. +34 91 117 89 17

**France**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tél: +49 (0)69 1503-0

**Hrvatska**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Ireland**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**Lietuva**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Luxembourg/Luxemburg**

HANFF Global Health Solutions s.à r.l.  
Tél/Tel: +352 45 07 07-1

**Magyarország**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Malta**

Clinipharm Co. Ltd  
Tel: +356 21 43 74 15

**Nederland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Norge**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)69 1503-0

**Österreich**

Merz Pharma Austria GmbH  
Tel.: +43 1 865 88 95

**Polska**

Centrala Farmaceutyczna CEFARM SA  
Tel: +48 22 634 02 22

**Portugal**

Merz Therapeutics Iberia, S.L.U.  
Tel. +34 91 117 89 17

**România**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)69 1503-0

**Slovenija**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 (0)69 1503-0

**Ísland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Sími.: +49 (0)69 1503-0

**Italia**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Kóπρος**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)69 1503-0

**Latvija**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

Tel: +49 (0)69 1503-0

**Slovenská republika**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Suomi/Finland**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)69 1503-0

**Sverige**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)69 1503-0

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

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