

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Memantina LEK 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, amarelos, oblongos, com ranhura central.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes adultos 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. 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.

Posologia

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.

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Memantine LEK é para uso oral.

Memantina LEK 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 ativas 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 do que 1 mmol (23 mg) de sódio 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 medicamentos 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 ativas 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, procaína, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de catiões que a amantadina, também poderão interagir com a memantina, conduzindo a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
- É possível que haja uma redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT), quando esta, ou qualquer combinação contendo hidroclorotiazida, são administradas concomitantemente com memantina.
- No âmbito da experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento do quociente normalizado internacional (INR) em doentes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-se uma monitorização rigorosa do tempo de protrombina ou do INR em doentes a tomar simultaneamente anticoagulantes orais.

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de memantina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. 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 observadas efeitos adversos derivados do uso da memantina em estudos não clínicos de fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Normalmente, a doença de Alzheimer moderada a grave provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Para além disso, os efeitos de Memantina LEK 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 memantina e 1595 doentes tratados com placebo, as taxas globais de incidência de reações adversas com memantina não foram diferentes das do tratamento com placebo; as reações adversas foram normalmente de gravidade ligeira a moderada. As reações adversas mais frequentes e que registaram uma maior incidência no grupo de memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6.3% vs 5.6%, respetivamente), cefaleias (5.2% vs 3.9%), obstipação (4.6% vs 2.6%), sonolência (3.4% vs 2.2%) e hipertensão (4.1% vs 2.8%).

Lista tabulada de reações adversas

A tabela seguinte lista todas as reações adversas registadas durante os estudos clínicos com memantina e desde que foi introduzida no mercado.

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). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema 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	Sonolência
	Pouco frequentes	Confusão
	Pouco frequentes	Alucinações ¹
	Desconhecido	Reações psicóticas ²
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas
	Frequentes	Alterações do equilíbrio
	Pouco frequentes	Alterações no modo de andar
	Muito raros	Convulsões
Cardiopatias	Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Pouco frequentes	Trombose venosa/tromboembolia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia

Doenças gastrointestinais	Frequentes	Obstipação
	Pouco frequentes	Vómitos
	Desconhecido	Pancreatite ²
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Valores analíticos elevados da função hepática
	Desconhecido	Hepatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Fadiga

¹ As alucinações foram essencialmente observadas em doentes com doença de Alzheimer grave.

² 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 estas reações foram notificados em doentes tratados com memantina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

O relatório de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite o acompanhamento contínuo do equilíbrio benefício / risco do medicamento. Os profissionais de saúde são convidados a denunciar quaisquer reações adversas suspeitas através do sistema nacional de relatórios listado 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.

Modo de proceder

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanalépticos; Outros fármacos antedemência, código ATC: N06DX01.

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

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

Estudos clínicos

Num estudo piloto de utilização na memantina em monoterapia levado a cabo numa população de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais do mini exame do estado mental (MMSE) compreendidos entre 3 e 14) foi incluído um total de 252 doentes em ambulatório. O estudo demonstrou efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo aos 6 meses (análise dos casos observados pela impressão de alteração baseada na entrevista do clínico (CIBIC-plus): $p=0.025$; estudo cooperativo da doença de Alzheimer – atividades da vida diária (ADCS-ADLsev): $p=0.003$; painel de avaliação de incapacidade grave (SIB): $p=0.002$).

Um estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia no tratamento da doença de Alzheimer ligeira a moderada (resultados totais basais do MMSE compreendidos entre 10 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 μ mol) com grandes variações interindividuais. Aquando 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 10L/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}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 (Cl_{tot}) tem o valor de 170 ml/min/1,73 m² 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 μmol no córtex frontal humano.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido revestido por película

Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido revestido por película

Álcool polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E 171)
Talco
Óxido de ferro amarelo (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

Blister de Alumínio-PVC/PVDC colocados em embalagens de cartão contendo 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 e 112 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia

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

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003

EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

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

Data da primeira autorização: 22 de abril de 2013
Data da última renovação: 08 de janeiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Memantina LEK 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, vermelhos claros, oblongos, com a ranhura de um lado.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes adultos 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. 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.

Posologia

Adultos

Titulação da dose

A dose inicial recomendada é de 5 mg por dia, que é aumentada gradualmente nas primeiras 4 semanas de tratamento, atingindo a dose de manutenção recomendada da seguinte forma:

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 (dia 22-28):

O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 20 mg por dia por 7 dias.
A dose diária máxima é de 20 mg por dia.

Dose de manutenção

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Memantine LEK é para uso oral.

Memantina LEK 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 ativas atuam no mesmo sistema recetor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas [principalmente relacionadas com o sistema nervoso central (SNC)] poderão ser mais frequentes ou mais acentuadas (ver também a secção 4.5).

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

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

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio 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 medicamentos 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 ativas 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 cátions que a amantadina, também poderão interagir com a memantina, conduzindo a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
- É possível que haja uma redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT), quando esta, ou qualquer combinação contendo hidroclorotiazida, são administradas concomitantemente com memantina.
- No âmbito da experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento do quociente normalizado internacional (INR) em doentes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-se uma monitorização rigorosa do tempo de protrombina ou do INR em doentes a tomar simultaneamente anticoagulantes orais.

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de memantina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. 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 observadas efeitos adversos derivados do uso da memantina em estudos não clínicos de fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Normalmente, a doença de Alzheimer moderada a grave provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Para além disso, os efeitos de Memantina LEK 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 memantina e 1595 doentes tratados com placebo, as taxas globais de incidência de reações adversas com memantina não foram diferentes das do tratamento com placebo; as reações adversas foram normalmente de gravidade ligeira a moderada. As reações adversas mais frequentes e que registaram uma maior incidência no grupo de memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6.3% vs 5.6%, respetivamente), cefaleias (5.2% vs 3.9%), obstipação (4.6% vs 2.6%), sonolência (3.4% vs 2.2%) e hipertensão (4.1% vs 2.8%).

Lista tabulada de reações adversas

A tabela seguinte lista todas as reações adversas registadas durante os estudos clínicos com memantina e desde que foi introduzida no mercado.

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). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema 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	Sonolência
	Pouco frequentes	Confusão
	Pouco frequentes	Alucinações ¹
	Desconhecido	Reações psicóticas ²
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas
	Frequentes	Alterações do equilíbrio
	Pouco frequentes	Alterações no modo de andar
	Muito raros	Convulsões
Cardiopatias	Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Pouco frequentes	Trombose venosa/tromboembolia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia

Doenças gastrointestinais	Frequentes	Obstipação
	Pouco frequentes	Vómitos
	Desconhecido	Pancreatite ²
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Valores analíticos elevados da função hepática
	Desconhecido	Hepatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Fadiga

¹ As alucinações foram essencialmente observadas em doentes com doença de Alzheimer grave.

² 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 estas reações foram notificados em doentes tratados com memantina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

O relatório de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite o acompanhamento contínuo do equilíbrio benefício / risco do medicamento. Os profissionais de saúde são convidados a denunciar quaisquer reações adversas suspeitas através do sistema nacional de relatórios listado 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.

Modo de proceder

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanalépticos; Outros fármacos antedemência, código ATC: N06DX01.

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

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

Estudos clínicos

Num estudo piloto de utilização na memantina em monoterapia levado a cabo numa população de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais do mini-exame do estado mental (MMSE) compreendidos entre 3 e 14) foi incluído um total de 252 doentes em ambulatório. O estudo demonstrou efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo aos 6 meses (análise dos casos observados pela impressão de alteração baseada na entrevista do clínico (CIBIC-plus): $p=0.025$; estudo cooperativo da doença de Alzheimer – atividades da vida diária (ADCS-ADLsev): $p=0.003$; painel de avaliação de incapacidade grave (SIB): $p=0.002$).

Um estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia no tratamento da doença de Alzheimer ligeira a moderada (resultados totais basais do MMSE compreendidos entre 10 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 μ mol) com grandes variações interindividuais. Aquando 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}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 (Cl_{tot}) tem o valor de 170 ml/min/1,73 m² 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 μmol 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 catiónicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. Este efeito apenas foi observado com doses elevadas em roedores. A relevância clínica destas evidências é desconhecida.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido revestido por película

Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido revestido por película

Álcool polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E 171)
Talco
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Óxido de ferro amarelo (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.

6.6 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alumínio-PVC/PVDC colocados em embalagens de cartão contendo 28, 30, 42, 56, 98 e 100 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia

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

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008

EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010
EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

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

Data da primeira autorização: 22 de abril de 2013
Data da última renovação: 08 de janeiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Eslovenia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture
Block No 5
EL-69300 Rodopi
Grécia

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de atualização de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista de datas de referência da União (lista EURD) prevista no n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 / CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no mercado europeu. portal web de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

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

Memantina LEK 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**

Comprimido revestido 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.

60 comprimidos revestidos por película.

98 comprimidos revestidos por película.

100 comprimidos revestidos por película.

112 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora do alcance e da vista 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/13/826 /001 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /002 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /003 42 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /004 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /005 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /006 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /012 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /013 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /014 112 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Memantina LEK 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que contém o identificador exclusivo incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS READÁLIDOS HUMANOS

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

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

BLISTER PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Memantina LEK 10 mg comprimidos revestidos por película
cloridrato de memantina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. OUTRAS

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

Memantina LEK 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**

Comprimido revestido por película.
28 comprimidos revestidos por película.
30 comprimidos revestidos por película.
42 comprimidos revestidos por película.
56 comprimidos revestidos por película.
98 comprimidos revestidos por película.
100 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora do alcance e da vista 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/13/826 /007 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /008 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /009 42 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /010 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /011 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/826 /015 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Memantina LEK 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que contém o identificador exclusivo incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS READÁLIDOS HUMANOS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTER PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Memantina LEK 20 mg comprimidos revestidos por película
cloridrato de memantina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Memantina LEK 10 mg comprimidos revestidos por película

Memantina LEK 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 ou enfermeiro. Veja a secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Memantina LEK e para que é utilizado

Como atua Memantina LEK

Memantina LEK contém a substância activa cloridrato de memantina.

Memantina LEK pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos antidepressão.

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

Para que é utilizado Memantina LEK

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Memantina LEK

Não tome Memantina LEK:

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Memantina LEK

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

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

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

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

Memantina LEK 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 Memantina LEK não devem amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

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

Memantina LEK contém sódio

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

3. Como tomar Memantina LEK

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

Dose

A dose recomendada de Memantina LEK 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 ou um comprimido revestido por película de 20 mg por dia

A dose inicial habitual corresponde a meio comprimido de 10mg revestido por película uma vez por dia (1x5 mg) na primeira semana. Esta dose é aumentada para um comprimido de 10mg revestido por película uma vez por dia (1x10 mg) na segunda semana e 1 comprimido de 10mg revestido por película e meio uma vez por dia, na terceira semana. A partir da quarta semana, a dose habitual é de 2 comprimidos uma vez por dia (1 x 20 mg).

Dose em doentes com compromisso da função renal

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

Administração

Memantina LEK 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 Memantina LEK enquanto tiver um efeito benéfico. O seu médico deve avaliar o tratamento regularmente.

Se tomar mais Memantina LEK do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Memantina LEK

- Se se esquecer de tomar uma dose de Memantina LEK, espere e tome a dose seguinte à hora habitual.

- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

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

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

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

Muito raros (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- 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 memantina.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Memantina LEK.

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

Não utilize este medicamento 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.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Memantina LEK

- A substância ativa é cloridrato de memantina.
Cada comprimido de 10 mg contém 10 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 8,31 mg de memantina.
Cada comprimido de 20 mg contém 20 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 16,62 mg de memantina.

- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido revestido por película: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

10 mg:

revestimento do comprimido revestido por película: Álcool polivinílico, Dióxido de titânio (E 171), Talco, Macrogol 3350 e Óxido de ferro amarelo (E 172)

20 mg:

revestimento do comprimido revestido por película: Álcool polivinílico, Dióxido de titânio (E 171), Talco, Macrogol 3350, Óxido de ferro vermelho (E 172) e Óxido de ferro amarelo (E 172)

Qual o aspeto de Memantina LEK e conteúdo da embalagem

Memantina LEK 10 mg comprimidos revestidos por película apresenta-se em comprimidos revestidos por película amarelos, oblongos, com ranhura central. O comprimido revestido por película pode ser dividido em metades doses.

Memantina LEK 20 mg comprimidos revestidos por película apresenta-se em comprimidos revestidos por película, vermelhos claros com a ranhura de um lado. A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

Memantina LEK 10 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em PVC/PVDC/Alumínio embalagens de blister de 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 e 112 comprimidos.

Memantina LEK 20 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em PVC/PVDC/Alumínio embalagens de blister de 28, 30, 42, 56, 98 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Grécia

Fabricantes

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Grécia

Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grécia

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Eslovénia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.
Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 370 5 2636 037

България

Sandoz d.d Representative office
Тел.: + 359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.
Tel: + 32 2 722 97 81

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: + +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: + 36 1 430 2896

Danmark

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Malta

Cherubino LTD
Tel: + 356 21 343 270

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti

Sandoz d.d. Estonia
Tel: + 372 6652405

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceuticals Med SA
800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-8194280

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: + 34 91 740 12 92

France

Sandoz
+33 1 49 64 48 21

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 96 54 3483

Κύπρος

P.T.Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: + 357 – 25372425

Latvija

Sandoz d.d. representative office Latvia.
Tel: + 371 6789 2006

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge

Sandoz A/S
Tlf: + 45 6395 1000

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

Polska

Lek S.A.
Tel.: + 48 /22/ 549 15 43, +48 /22/ 549 07 24

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: + 351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 386 1 580 3327

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizacna zlozka
Tel: + 421-2/48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 45 6395 1000

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Este folheto foi revisto pela última vez em

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