

**MORIALE ODT**  
**(cloridrato de memantina)**

EMS S/A

comprimido orodispersível

5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### MORIALE ODT

cloridrato de memantina

### APRESENTAÇÕES

**MORIALE ODT** (cloridrato de memantina) comprimido orodispersível de 5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg. Embalagens contendo 7, 15, 30, 60, 90 e 120\* comprimidos orodispersíveis.

\*embalagem hospitalar

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido orodispersível de **MORIALE ODT** (cloridrato de memantina) contém:

Cloridrato de memantina.....5 mg (equivalente a 4,155 mg de memantina base)

excipientes\* q.s.p.....1 comprimido orodispersível

\*crospovidona, lactose monoidratada, manitol, celulose microcristalina, sorbitol, maltitol, copovidona, dióxido de silício, aspartamo, essência de morango, aroma de menta idêntico ao natural, estearilfumarato de sódio.

Cloridrato de memantina.....10 mg (equivalente a 8,310 mg de memantina base)

excipientes\* q.s.p.....1 comprimido orodispersível

\*crospovidona, lactose monoidratada, manitol, celulose microcristalina, sorbitol, maltitol, copovidona, dióxido de silício, aspartamo, essência de morango, aroma de menta idêntico ao natural, estearilfumarato de sódio.

Cloridrato de memantina.....15 mg (equivalente a 12,465 mg de memantina base)

excipientes\* q.s.p.....1 comprimido orodispersível

\*crospovidona, lactose monoidratada, manitol, celulose microcristalina, sorbitol, maltitol, copovidona, dióxido de silício, aspartamo, essência de morango, aroma de menta idêntico ao natural, estearilfumarato de sódio.

Cloridrato de memantina.....20 mg (equivalente a 16,620 mg de memantina base)

excipientes\* q.s.p.....1 comprimido orodispersível

\*crospovidona, lactose monoidratada, manitol, celulose microcristalina, sorbitol, maltitol, copovidona, dióxido de silício, aspartamo, essência de morango, aroma de menta idêntico ao natural, estearilfumarato de sódio.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

MORIALE ODT (cloridrato de memantina) é indicado para o tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudos em animais

Em estudos de curto prazo em ratos a memantina, tal como outros antagonistas do NMDA, induziu vacuolização e necrose neuronal (lesões de Olney) apenas 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 a memantina não revelaram alterações oculares.

Em roedores foi observada fosfolipídios e nos macrófagos pulmonares devido à acumulação da memantina nos lisossomos. Este efeito é reconhecido em outras 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 destes achados é desconhecida.

Nos estudos padronizados com onde a memantina foi não foi observada genotoxicidade. Não existem indícios de carcinogenicidade em estudos de longo prazo em ratinhos e ratos. A memantina não foi teratogênica 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.

### **Estudos em humanos**

Num estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia em uma população de pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave (pontuação inicial no mini exame do estado mental (MMSE) compreendida entre 3 e 14) foi incluído um total de 252 pacientes ambulatoriais. O estudo demonstrou efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo após 6 meses (análise dos casos observados pela Impressão de Mudança Baseada Na Entrevista com o Clínico (CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer – Atividades da Vida Diária (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; Bateria de Comprometimento Grave (SIB):  $p=0,002$ )<sup>1</sup>.

Um estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia no tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada (pontuação inicial no MMSE entre 10 e 22) incluiu 403 pacientes. Os pacientes tratados com memantina apresentaram um efeito estatisticamente significativo melhor do que os pacientes que receberam placebo, em relação às medidas primárias: Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) e CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) na semana 24 com base na última observação levada adiante (LOCF)<sup>2</sup>. Num outro estudo em monoterapia na doença de Alzheimer leve a moderada foi randomizado um total de 470 pacientes (pontuação inicial no MMSE de 11 a 23). Na análise primária definida prospectivamente não se observou significado estatístico na medida de eficácia primária na semana 24<sup>3</sup>.

Uma meta-análise de dados de estudos com pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave (pontuação inicial no MMSE abaixo de 20), que incluiu 6 estudos clínicos de fase III, placebo-controlados, de 6 meses de duração (incluiu estudos em monoterapia e estudos nos quais os pacientes recebiam uma dose fixa de um inibidor da acetilcolinesterase) demonstrou a existência de um efeito estatisticamente significativo a favor do tratamento com a memantina nos domínios cognitivo, global e funcional<sup>4</sup>. Nos casos em que os pacientes apresentavam uma piora simultânea nos três domínios, os resultados mostraram um benefício estatisticamente significativo da memantina na prevenção desta piora uma vez que 2 vezes mais pacientes no grupo placebo apresentaram piora nos três domínios do que no grupo da memantina (21% vs 11%,  $p<0,0001$ )<sup>5</sup>.

### Referências bibliográficas

1. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
2. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Aug;14(8):704-15.
3. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis*. 2008 Feb;13(1):97-107.
4. Bengt Winblad; Roy W. Jones; Yvonne Wirth; Albrecht Stöffler; Hans Jörg Möbius. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:20-27.
5. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):138-45.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacodinâmica**

#### **Mecanismo de ação**

Existem cada vez mais evidências de que disfunções 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 dos receptores NMDA, de afinidade moderada e dependente de voltagem. Modula os efeitos dos níveis tônicos patologicamente elevados do glutamato que poderão levar à disfunção neuronal.

### **Farmacocinética**

#### **Absorção**

A memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100%. O  $t_{\max}$  situa-se entre 3 e 8 horas. Em um estudo farmacocinético entre a memantina comprimido orodispersível *versus* a memantina comprimido revestido, o  $t_{\max}$  médio foi de 5,36 horas (2,5 - 12 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 à memantina circulantes estão presentes na forma do composto original. Os metabólitos principais no ser humano são o N-3,5-dimetil-gludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e o 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nenhum destes metabólitos exibe atividade como antagonista do receptor NMDA. Não foi detectado metabolismo catalisado pelo citocromo P450 *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 um estudo farmacocinético entre a memantina comprimido orodispersível *versus* a memantina comprimido revestido, a  $T_{1/2}$  terminal média foi de 53 horas (36,3 a 81,4 horas). Em voluntários com função renal normal, a depuração total (Cl<sub>tot</sub>) tem o valor de 170mL/min/1,73m<sup>2</sup> e parte da depuração renal total é efetuada por secreção tubular.

A passagem renal também envolve reabsorção tubular, provavelmente mediada por proteínas de transporte de cátions. A taxa de depuração renal da memantina em condições de urina alcalina poderá ser reduzida por um fator de 7 a 9 (ver **ADVERTÊNCIAS**). A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta, por exemplo, uma mudança de dieta carnívora para vegetariana, ou pela ingestão de grande quantidade de tampões gástricos alcalinizantes.

#### **Linearidade**

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

#### **Relação Farmacocinético-Farmacodinâmica**

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

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

MORIALE ODT (cloridrato de memantina) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

#### **Gravidez e lactação**

Não existem dados clínicos sobre administração de cloridrato 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 (vide **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. MORIALE ODT (cloridrato de memantina) não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessário.

Não se sabe se cloridrato de memantina é excretada no leite humano, porém, considerando-se a lipofilia da substância, é provável que esta excreção ocorra. Mulheres que tomem MORIALE ODT (cloridrato de memantina) não devem amamentar.

#### **Categoria de risco: B.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomendada-se precaução em pacientes com epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou com fatores predisponentes para epilepsia.

A utilização concomitante de antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina, quetamina ou o dextrometorfano, deverá ser evitada. Estas substâncias atuam no mesmo sistema receptor 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 (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina (vide **FARMACOCINÉTICA**) demandarão um monitoramento cuidadoso do paciente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta, por exemplo, uma mudança de dieta carnívora para vegetariana, ou a tomada em grande quantidade de produtos gástricos tipo tampão, com efeito alcalinizante. Além disso, o pH da urina pode ser elevado por episódios de acidose tubular renal (ATR) ou infecções graves das vias urinárias provocadas por bactérias *Proteus*.

Na maioria dos estudos clínicos, foram excluídos de participar os pacientes com infarto do miocárdio recente, comprometimento cardíaco congestivo descompensado (NYHA III-IV) ou com hipertensão não controlada. Consequentemente, os dados disponíveis são limitados e os pacientes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

A doença de Alzheimer moderada a grave geralmente provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os pacientes ambulatoriais devem ser avisados para terem cuidados especiais, pois cloridrato de memantina tem uma influência pequena ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

**Durante o tratamento, o paciente precisa ter especial atenção ao dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

Para o uso em idosos, crianças e outros grupos de risco, vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**.

Aviso: este medicamento contém Lactose. Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

**Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina. Pacientes fenilcetonúricos devem ser informados que os comprimidos orodispersíveis de MORIALE ODT (cloridrato de memantina) contêm fenilalanina (um componente do aspartamo).**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### **Interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas**

Devido aos efeitos farmacológicos e ao mecanismo de ação de cloridrato de 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 MORIALE ODT (cloridrato 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 MORIALE ODT (cloridrato de memantina) e amantadina deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambas as substâncias são, quimicamente, antagonistas NMDA. A mesma recomendação poderá aplicar-se para a quetamina e o dextrometorfano (vide **“ADVERTÊNCIAS”**). Existe um relato de caso clínico publicado sobre um possível risco da combinação da memantina com a fenitoína.

Outras substâncias ativas como cimetidina, ranitidina, procaína, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de cátions que a amantadina, também poderão interagir com a memantina levando 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, é administrada concomitantemente com MORIALE ODT (cloridrato de memantina).

Na experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento da relação normalizada internacional (RNI) em pacientes 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 da INR em pacientes que estejam em uso simultâneo de anticoagulantes orais.

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

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, flavina contendo monooxigenase, epóxido hidrolase ou a sulfatação in vitro.

#### **Interação do cloridrato de memantina com o álcool**

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética é esperada entre MORIALE ODT (cloridrato de memantina) e o álcool. Entretanto, assim como os outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central, a combinação com álcool não é recomendada.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Características do medicamento**

MORIALE ODT (cloridrato de memantina) apresenta-se na forma de comprimido na cor branca, circular, biconvexo e liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Instruções de uso**

O MORIALE ODT (cloridrato de memantina), comprimido orodispersível deve ser colocado na boca até dissolver.

O uso do comprimido orodispersível deve ser feito sem alimento ou água na boca, imediatamente após a retirada do comprimido do blíster.

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 cuidador para monitorizar regularmente a tomada do medicamento pelo paciente. O diagnóstico deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais.

A tolerância e a dosagem de MORIALE ODT (cloridrato de memantina) devem ser reavaliadas regularmente. Inicialmente, avaliar após os 3 primeiros meses de tratamento. Depois disso, os benefícios clínicos e a tolerância do paciente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente de acordo com as diretrizes clínicas atuais. O tratamento deve ser continuado enquanto o benefício terapêutico for favorável e o paciente mantiver a tolerância à MORIALE ODT (cloridrato de memantina). A descontinuação do tratamento com MORIALE ODT (cloridrato de memantina) deve ser considerada quando o paciente não mais apresentar evidências do benefício terapêutico ou não tolerar o tratamento.

#### **Posologia**

##### **Titulação da dose**

A dose máxima diária é de 20 mg/dia. Para minimizar o risco de efeitos adversos indesejáveis, a dose de manutenção é atingida através de uma titulação de dose. A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia, que deverá ser aumentada em 5 mg por semana nas 3 semanas subsequentes, seguindo o esquema a seguir.

O tratamento deve ser iniciado com 5 mg diários (um comprimido de MORIALE ODT (cloridrato de memantina) 5 mg, uma vez por dia) durante a primeira semana. Na segunda semana, 10 mg por dia (um comprimido de MORIALE ODT (cloridrato de memantina) 10 mg, uma vez por dia) e na terceira semana é recomendada a dose de 15 mg por dia (um comprimido de MORIALE ODT (cloridrato de memantina) 15 mg, uma vez por dia). A partir da quarta semana, o tratamento pode ser continuado com a dose

de manutenção recomendada de 20 mg por dia (um comprimido de MORIALE ODT (cloridrato de memantina) 20 mg, uma vez 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 pacientes de idade superior a 65 anos é de 20 mg por dia, tal como descrito anteriormente.

#### **Crianças e adolescentes (<18 anos)**

Não é recomendada a utilização de MORIALE ODT (cloridrato de memantina) em crianças e adolescentes com menos de 18 anos devido à inexistência de dados de segurança e eficácia nesta população.

**Este medicamento não é recomendado para crianças**

#### **Comprometimento renal**

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

#### **Comprometimento hepático**

Em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (Child-Pugh A e Child-Pugh B) não há necessidade de ajuste de dose. Não estão disponíveis dados de utilização de cloridrato de memantina em pacientes com comprometimento hepático grave. A administração de MORIALE ODT (cloridrato de memantina) não é recomendada a pacientes com comprometimento hepático grave.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Nos estudos clínicos sobre demência leve a grave, envolvendo 1784 pacientes tratados com cloridrato de memantina e 1595 pacientes tratados com placebo, os índices globais de incidência de reações adversas com cloridrato de memantina não foram diferentes dos do tratamento com placebo. As reações adversas foram normalmente de intensidade leve a moderada.

As reações adversas mais frequentes e que registraram uma maior incidência no grupo do cloridrato de memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6,3% vs 5,6%, respectivamente), cefaleias (5,2% vs 3,9%), constipação (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 registradas durante os estudos clínicos com cloridrato de memantina e desde que foi introduzido no mercado. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, usando a seguinte convenção: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e ≤1/10), incomum (>1/1000 e ≤1/100), rara (>1/10000 e ≤1/1000), muito rara (≤1/10000), desconhecida (não pode ser estimado com os dados atuais).

|  |              |                                    |
|--|--------------|------------------------------------|
| <b>Infecções e infestações</b>                           | Incomum      | Infecções fúngicas                 |
| <b>Distúrbios do sistema imunológico</b>                 | Comum        | Hipersensibilidade ao medicamento  |
| <b>Distúrbios Psiquiátricos</b>                          | Comum        | Sonolência                         |
|  | Incomum      | Confusão                           |
|  | Incomum      | Alucinações <sup>1</sup>           |
|  | Desconhecido | Reações psicóticas <sup>2</sup>    |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>                        | Comum        | Tonturas, distúrbios de equilíbrio |
|  | Incomum      | Alterações na marcha               |
|  | Muito raros  | Convulsões                         |
| <b>Distúrbios cardíacos</b>                              | Incomum      | Falência cardíaca                  |
| <b>Vasculopatias</b>                                     | Comum        | Hipertensão                        |
|  | Incomum      | Trombose venosa/tromboembolia      |
| <b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos</b> | Comum        | Dispneia                           |
| <b>Distúrbios hepatobiliares</b>                         | Comum        | Testes de função hepática elevados |
|  | Desconhecido | Hepatite                           |
| <b>Distúrbios gastrointestinais</b>                      | Comum        | Constipação                        |
|  | Incomum      | Vômitos                            |
|  | Desconhecido | Pancreatite <sup>2</sup>           |

|   |         |          |
|---|---------|----------|
| <b>Distúrbios gerais e alterações no local de administração</b> | Comum   | Cefaleia |
|   | Incomum | Fadiga   |

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

<sup>2</sup>.

Casos isolados notificados no âmbito da experiência pós-comercialização.

A doença de Alzheimer tem sido associada à depressão, pensamentos suicidas e suicídio. Na fase de experiência pós-comercialização estes efeitos foram notificados em pacientes tratados com cloridrato de memantina.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A experiência com superdose obtida a partir dos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização é limitada.

Sintomas: superdoses com valores relativamente grandes (200 mg e 105 mg/dia durante 3 dias, respectivamente) têm sido associadas a sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia ou a nenhum sintoma. Em casos de superdose abaixo dos 140 mg ou de dose desconhecida, os pacientes apresentaram sintomas de origem no sistema nervoso central (confusão, torpor, sonolência, vertigens, agitação, agressão, alucinações e distúrbios da marcha) e/ou de origem gastrointestinal (vômitos e diarreia). No caso mais extremo de superdose, o paciente sobreviveu a uma ingestão de 2000 mg de cloridrato de memantina com efeitos no sistema nervoso central (coma durante 10 dias, seguido de diplopia e agitação). O paciente recebeu tratamento sintomático e plasmaforese. O paciente foi recuperado sem sequelas permanentes.

Num outro caso de superdose com valor grande, o paciente também sobreviveu e foi recuperado. O paciente havia recebido 400 mg da cloridrato de memantina por via oral. O paciente apresentou sintomas relacionados ao sistema nervoso central, tais como inquietude, psicose, alucinações visuais, pró-convulsões, sonolência, estupor e perda de consciência.

Conduta em caso de superdose

Tratamento: em caso de superdose, o tratamento deverá ser sintomático. Não está disponível nenhum antídoto específico para intoxicações e superdoses. Devem ser utilizados, sempre que apropriado, os procedimentos clínicos padrão para a remoção da substância ativa, como por exemplo, lavagem gástrica, utilização de carvão ativo (interrupção da recirculação enteroepática potencial), acidificação da urina ou diurese forçada.

Em caso de sinais e sintomas de superestimulação geral do Sistema Nervoso Central (SNC), deverá ser considerado um tratamento clínico sintomático cuidadoso.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III) DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0235.1324

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

**EMS S/A.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/12/2019.**

SAC 0800-191914

[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



**Histórico de Alteração da Bula**

| Dados da submissão eletrônica |                |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                |  |                   | Dados das alterações de bulas  |                  |  |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|--|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº. expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº. expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula  | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| 27/04/2020                    | 1296546/20-4   | (10458) –<br>MEDICAMENTO NOVO<br>– Inclusão Inicial de<br>Texto de Bula– RDC<br>60/12 | 20/12/2017                                   | 2310192/17-0   | (1456) -<br>MEDICAMENT<br>O NOVO -<br>Registro de<br>Forma<br>Farmacêutica<br>Nova no País | 02/12/2019        | Submissão eletrônica para<br>disponibilização do texto de bula no<br>Bulário eletrônico da ANVISA. | VP/VPS           | Embalagens com 7, 15, 30,<br>60, 90 e 120 comprimidos<br>orodispersíveis de 5 mg, 10<br>mg, 15 mg e 20 mg. |