

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axura 10 mg comprimés pelliculés

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimés pelliculés

Axura 20 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Axura 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.

### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,15 mg de mémantine base.

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 12,46 mg de mémantine base.

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine base.

### Axura 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

### Axura 10 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaune pâle à jaunes, de forme ovale avec une ligne de sécabilité, portant l'inscription « 1-0 » sur une face et « M M » sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés à 5 mg sont blancs à blanc cassé, de forme oblongue conique portant l'inscription « 5 » sur une face et « MEM » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés à 10 mg sont jaune pâle à jaunes, de forme ovale avec une ligne de sécabilité, portant l'inscription « 1-0 » sur une face et « M M » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

Les comprimés pelliculés à 15 mg sont oranges à gris-orange, de forme oblongue conique portant l'inscription « 15 » sur une face et « MEM » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés à 20 mg sont rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue conique portant l'inscription « 20 » sur une face et « MEM » sur l'autre face.

### Axura 20 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue conique portant l'inscription « 20 » sur une face et « MEM » sur l'autre face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel.

#### Posologie

Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement.

#### Axura 10 mg comprimés pelliculés

##### *Adultes*

##### Posologie de titration

La dose journalière maximale est de 20 mg. Pour réduire le risque d'effets indésirables, la dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines en procédant comme suit :

##### Semaine 1 (Jour 1 à 7):

Le patient doit prendre un demi comprimé (5 mg) pelliculé à 10 mg par jour pendant 7 jours.

##### Semaine 2 (Jour 8 à 14):

Le patient doit prendre un comprimé (10 mg) pelliculé à 10 mg par jour pendant 7 jours.

##### Semaine 3 (Jour 15 à 21):

Le patient doit prendre un et demi comprimé (15 mg) pelliculé à 10 mg par jour pendant 7 jours.

##### Semaine 4 et au-delà:

Le patient doit prendre deux comprimés (20 mg) pelliculés à 10 mg par jour.

##### Posologie d'entretien

La dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour.

##### *Personnes âgées*

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (deux comprimés à 10 mg une fois par jour), comme décrit ci-dessus.

#### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimés pelliculés

##### *Adultes*

##### Posologie de titration

La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour, cette dose est augmentée par palier au cours des 4 premières semaines de traitement pour atteindre la dose d'entretien recommandée, comme suit:

Semaine 1 (Jour 1 à 7) :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 5 mg par jour (blanc à blanc-cassé, oblong conique) pendant 7 jours.

Semaine 2 (Jour 8 à 14) :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 10 mg par jour (jaune pâle à jaune, de forme ovale) pendant 7 jours.

Semaine 3 (Jour 15 à 21) :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 15 mg par jour (gris-orange, oblong conique) pendant 7 jours.

Semaine 4 (Jour 22 à 28) :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 20 mg par jour (gris-rouge, oblong conique) pendant 7 jours.

Posologie d'entretien

La dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour.

*Personnes âgées*

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (20 mg une fois par jour), comme décrit ci-dessus.

### Axura 20 mg comprimés pelliculés

*Adultes*

Posologie de titration

La dose journalière maximale est de 20 mg. Pour réduire le risque d'effets indésirables, la dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines en procédant comme suit. Pour une titration croissante, d'autres dosages sont disponibles.

Semaine 1 (Jour 1 à 7) :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 5 mg par jour pendant 7 jours.

Semaine 2 (Jour 8 à 14) :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 10 mg par jour pendant 7 jours.

Semaine 3 (Jour 15 à 21) :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 15 mg par jour pendant 7 jours.

Semaine 4 et au-delà :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 20 mg par jour.

Posologie d'entretien

La dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour.

*Personnes âgées*

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (deux comprimés une fois par jour), comme décrit ci-dessus.

*Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose

pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg par jour.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'utilisation d'Axura chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Axura chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Axura doit être administré une fois par jour et doit être pris à la même heure tous les jours. Les comprimés pelliculés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La prudence est recommandée chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou chez les patients présentant des facteurs de risque d'épilepsie.

L'association aux antagonistes de l'acide N-méthyl-D aspartique (NMDA) tels que l'amantadine, la kétamine ou le dextrométhorphan doit être évitée. Ces composés agissent au niveau des mêmes récepteurs que la mémantine et, par conséquent, les effets indésirables (essentiellement liés au système nerveux central (SNC)) peuvent être plus fréquents ou plus prononcés (voir également rubrique 4.5).

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (voir « Élimination », rubrique 5.2) peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Ces facteurs incluent des modifications radicales du régime alimentaire, par exemple le passage d'un régime carné à un régime végétarien ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut également être élevé lors d'états d'acidose tubulaire rénale (ATR) ou d'infections urinaires sévères à *Proteus*.

Dans la majorité des essais cliniques, les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée étaient exclus. Par conséquent, les données disponibles sont limitées et les patients présentant ces pathologies doivent être étroitement surveillés.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé. Il est par conséquent pratiquement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Étant donné les effets pharmacologiques et le mode d'action de la mémantine, les interactions suivantes sont possibles :

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être

diminués. L'association de mémantine aux agents antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.

- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir également rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible de l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine et nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine risquent également une interaction avec la mémantine aboutissant à une augmentation possible des taux plasmatiques.
- Il existe un risque de réduction des taux sériques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.
- Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, des cas isolés d'augmentation du rapport normalisé international (RNI) ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du temps de prothrombine ou du RNI est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

Dans des études de pharmacocinétique à dose unique chez des volontaires sains jeunes, aucune interaction médicamenteuse significative n'a été observée entre la mémantine et l'association glibenclamide/metformine ou le donépézil.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains jeunes, aucun effet significatif de la mémantine sur la pharmacocinétique de la galantamine n'a été observé.

*In vitro* la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'hydrolase époxyde ou la sulfatation.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Pour la mémantine, aucune donnée clinique sur les grossesses exposées n'est disponible. Les études chez l'animal indiquent un potentiel de réduction du développement intra-utérin à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à l'exposition humaine (voir rubrique 5.3). Le risque demeure inconnu pour l'être humain. La mémantine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, sauf cas de nécessité absolue.

##### Allaitement

On ne sait pas si la mémantine est excrétée dans le lait maternel humain mais, étant donné la lipophilie de la substance, le passage est probable. Il est déconseillé aux femmes prenant de la mémantine d'allaiter.

##### Fertilité

Aucun impact de la mémantine sur la fertilité n'a été observé dans les études l'animal féminine et masculine.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La maladie d'Alzheimer modérée à sévère a généralement un impact important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De plus, Axura ayant une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, les patients ambulatoires doivent être avertis de prendre des précautions particulières.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques sur la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des effets indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo ; les effets indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure dans le groupe Axura par rapport au groupe placebo ont été : sensations vertigineuses (6,3 % vs 5,6 %, respectivement), céphalée (5,2 % vs 3,9 %), constipation (4,6 % vs 2,6 %), somnolence (3,4 % vs 2,2 %) et hypertension (4,1 % vs 2,8 %).

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

### Liste tabulaire des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par système-organe en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTEME D'ORGANE	FREQUENCE	EFFETS INDESIRABLES
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections fongiques
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité au médicament
Affections psychiatriques	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Confusion
	Peu fréquent	Hallucinations <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Réactions psychotiques <sup>2</sup>
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Fréquent	troubles de l'équilibre
	Peu fréquent	Troubles de la marche
	Très rare	Convulsions
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse / thromboembolisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
	Peu fréquent	Vomissements
	Fréquence indéterminée	Pancréatite <sup>2</sup>
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des tests de fonction hépatique
	Fréquence indéterminée	Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Fatigue

<sup>1</sup> Les hallucinations ont été observées principalement chez les patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer.

<sup>2</sup> Cas isolés rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Axura.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Les données concernant le surdosage au cours des essais cliniques et du suivi de pharmacovigilance après commercialisation sont limitées.

#### Symptômes

Des surdosages relativement importants (200 mg et 105 mg/jour pendant 3 jours, respectivement) ont été associés soit aux seuls symptômes de fatigue, faiblesse et / ou diarrhée, soit à l'absence de symptômes. Dans les cas de surdosages inférieurs à 140 mg ou dont la dose est inconnue, les patients ont présenté des troubles du système nerveux central (confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et/ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu à la prise orale totale de 2000 mg de mémantine et présenté des troubles du système nerveux central (10 jours de coma suivis d'une diplopie et d'une agitation). Le patient a reçu un traitement symptomatique et des plasmaphèreses. Le patient a guéri sans séquelles permanentes.

Dans un autre cas de surdosage important, le patient a également survécu et guéri. Le patient avait reçu 400 mg de mémantine par voie orale. Le patient a présenté des troubles du système nerveux central tels qu'hyperactivité motrice, psychose, hallucinations visuelles, état proconvulsif, somnolence, stupeur et perte de connaissance.

#### Traitement

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Aucun antidote spécifique en cas d'intoxication ou de surdosage n'est disponible. Des moyens de prise en charge habituels pour éliminer la substance active tels que lavage gastrique, charbon activé (interruption d'un potentiel cycle entéro-hépatique), acidification des urines, diurèse forcée doivent être utilisés en fonction des besoins.

En cas de signes et de symptômes d'hyperstimulation générale du système nerveux central (SNC), un traitement symptomatique sous étroite surveillance doit être envisagé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments anti-démence, code ATC : N06DX01.

Il apparaît de plus en plus clairement que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

## Etudes cliniques

Une étude pivot en monothérapie dans une population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total du mini- mental test (*mini mental state examination*, MMSE) de 3 à 14 au début de l'étude) a inclus un total de 252 patients ambulatoires. L'étude a montré le bénéfice du traitement par la mémantine par rapport au placebo à 6 mois (analyse des cas observés par l'impression du clinicien fondée sur des entrevues sur le changement et les commentaires de l'aidant (*clinician's interview based impression of change*) (CIBIC-plus)  $p=0,025$  ; étude coopérative de la maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease assessment scale*) - activités de la vie quotidienne (*activities of daily living*) (ADCS-ADLsev) :  $p=0,003$  ; échelle d'évaluation de la cognition dans le cas de démence sévère (*severe impairment battery*) (SIB) :  $p=0,002$ ).

Une étude pivot en monothérapie pour le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré (score total MMSE de 10 à 22 au début de l'étude) a inclus un total de 403 patients. Les patients traités par la mémantine ont présenté, de façon statistiquement significative, un effet supérieur à celui observé chez les patients sous placebo sur les critères primaires : échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease assessment scale*) (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) et CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) à la semaine 24 dernière observation rapportée (*last observation carried forward*) (LOCF). Dans une autre étude en monothérapie de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré, un total de 470 patients (score total MMSE de 11 à 23 au début de l'étude) ont été randomisés. L'analyse primaire définie de façon prospective n'a pas permis de conclure à une différence statistiquement significative sur le critère primaire d'efficacité à la semaine 24.

Une méta-analyse des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère (score total MMSE < 20) issue de 6 études de phase III versus placebo sur une durée de 6 mois (incluant les études en monothérapie et les études chez des patients traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à posologie stable) a montré un effet statistiquement significatif en faveur du traitement par la mémantine dans les domaines cognitif, global et fonctionnel. Chez les patients pour lesquels une aggravation concomitante sur les trois domaines était identifiée, les résultats ont montré un effet statistiquement significatif de la mémantine sur la prévention de l'aggravation, puisque deux fois plus de patients sous placebo ont montré une aggravation dans les trois domaines par rapport à ceux traités par la mémantine (21 % vs 11 %,  $p<0,0001$ ).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La mémantine présente une biodisponibilité absolue d'environ 100 %. Le  $T_{max}$  se situe entre 3 et 8 heures. Rien n'indique que la prise de nourriture influe sur l'absorption de mémantine.

### Distribution

Des doses quotidiennes de 20 mg aboutissent à des concentrations plasmatiques de mémantine à l'état d'équilibre comprises entre 70 et 150 ng/ml (0,5 à 1  $\mu$ mol) avec d'importantes variations interindividuelles. Avec des doses quotidiennes de 5 à 30 mg, on a calculé un rapport moyen de 0,52 entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45 % de la mémantine est liée aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation

Chez l'homme, environ 80 % de la dose circulante est présente sous forme inchangée. Les principaux métabolites chez l'homme sont le N-3,5-diméthyl-gludantan, le mélange isomère de 4- et 6-hydroxy-mémantine, et le 1-nitroso-3,5-diméthyl-adamantane. Aucun de ces métabolites ne présente d'activité antagoniste NMDA. Aucun métabolisme catalysé par le cytochrome P 450 n'a été détecté *in vitro*.

Dans une étude avec administration par voie orale de  $^{14}$ C-mémantine, 84 % de la dose en moyenne a été retrouvée dans les 20 jours, dont plus de 99 % par excrétion rénale.

## Élimination

La mémantine est éliminée de manière monoexponentielle avec un  $t_{1/2}$  terminal de 60 à 100 heures. Chez les volontaires présentant une fonction rénale normale, la clairance totale ( $Cl_{tot}$ ) s'élève à 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une partie de la clairance rénale totale se fait par sécrétion tubulaire.

La clairance rénale fait également intervenir une réabsorption tubulaire, probablement par l'intermédiaire des protéines assurant le transport des cations. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit par un facteur de 7 à 9 (voir rubrique 4.4). L'alcalinisation de l'urine peut résulter de modifications radicales du régime alimentaire, par exemple du passage d'un régime carné à un régime végétarien, ou de l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants.

## Linéarité

Les études chez des volontaires ont montré une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses allant de 10 à 40 mg.

## Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le LCR correspondent à la valeur  $k_i$  ( $k_i$  = constante d'inhibition) de la mémantine, soit 0,5 µmol dans le cortex frontal humain.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études à court terme chez le rat ont montré que la mémantine, comme les autres antagonistes NMDA, induisait une vacuolisation neuronale et une nécrose (lésions d'Olney) uniquement à des doses aboutissant à de très fortes concentrations sériques. Une ataxie et d'autres signes précliniques ont précédé la vacuolisation et la nécrose. Étant donné que ces effets n'ont pas été observés dans des études à long terme, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Des modifications oculaires ont été observées de manière inconstante lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rongeurs et le chien, mais pas chez le singe. Les examens ophtalmologiques spécifiques réalisés durant les études cliniques de la mémantine n'ont révélé aucune modification oculaire.

Une phospholipidose dans les macrophages pulmonaires causée par l'accumulation de mémantine dans les lysosomes a été observée chez les rongeurs. Cet effet est connu pour d'autres substances actives dotées de propriétés amphiphiliques cationiques. Il existe peut-être un lien entre cette accumulation et la vacuolisation observée dans les poumons. Cet effet a été observé uniquement à de fortes doses chez les rongeurs. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Aucune génotoxicité n'a été observée suite aux études standards de la mémantine. Aucun effet carcinogène n'a été observé lors d'études menées pendant la vie entière chez la souris et le rat. La mémantine ne s'est pas avérée tératogène chez le rat et le lapin, même à des doses materno-toxiques, et aucun effet indésirable de la mémantine sur la fertilité n'a été relevé. Chez le rat, un retard de croissance du fœtus a été constaté à des taux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à ceux observés chez l'homme.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Axura 10 mg comprimés pelliculés

##### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

##### Pellicule du comprimé

Hypromellose  
Macrogol 400  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

#### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimés pelliculés

##### Noyau des comprimés pelliculés à 5/10/15/20 mg

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose de sodium  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

##### Pellicule des comprimés à 5/10/15/20 mg

Hypromellose  
Macrogol 400  
Dioxyde de titane (E 171)

*Excipient supplémentaire pour les comprimés pelliculés à 10 mg :*

Oxyde de fer jaune (E 172)

*Excipient supplémentaire pour les comprimés pelliculés à 15 mg et 20 mg :*

Oxyde de fer jaune et rouge (E 172)

#### Axura 20 mg comprimés pelliculés

##### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose de sodium  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

##### Pellicule du comprimé

Hypromellose  
Macrogol 400  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune et rouge (E 172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Axura 10 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées (Alu/PP) contenant chacune 7, 10, 14 ou 20 comprimés. Présentation sous forme de 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100, 112 et multipacks contenant chacune 840 (20 x 42), 980 (10 x 98) ou 1000 (20 x 50) comprimés pelliculés.

#### Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées PVDC/PE/PVC/Al contenant 28 comprimés ou plaquettes thermoformées PP/Al contenant 7 comprimés pelliculés à 5 mg, 7 comprimés pelliculés à 10 mg, 7 comprimés pelliculés à 15 mg et 7 comprimés pelliculés à 20 mg.

#### Axura 20 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées contenant 14 comprimés pelliculés par plaquette PVDC/PE/PVC/Al ou PP/Al. Présentation sous forme de 14, 28, 42, 56, 98 ou multipack contenant 840 (20 x 42) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

#### Axura 10 mg comprimés pelliculés

EU/1/02/218/001

EU/1/02/218/002

EU/1/02/218/003

EU/1/02/218/007

EU/1/02/218/008

EU/1/02/218/009

EU/1/02/218/010

EU/1/02/218/012

EU/1/02/218/013

EU/1/02/218/014

EU/1/02/218/015

EU/1/02/218/030

Axura 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg comprimés pelliculés

EU/1/02/218/016

EU/1/02/218/023

Axura 20 mg comprimés pelliculés

EU/1/02/218/017

EU/1/02/218/018

EU/1/02/218/019

EU/1/02/218/020

EU/1/02/218/021

EU/1/02/218/022

EU/1/02/218/024

EU/1/02/218/025

EU/1/02/218/026

EU/1/02/218/027

EU/1/02/218/028

EU/1/02/218/029

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17 mai 2002

Date du dernier renouvellement : 20 juin 2007

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 5 mg/pression solution buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 g de solution contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.

Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,16 mg de mémantine base.

Excipients : chaque millilitre de solution contient 100 mg de sorbitol (E 420), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution buvable.

La solution est transparente et incolore à légèrement jaunâtre.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel.

#### Posologie

Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement.

#### *Adultes*

##### Progression posologique

La dose maximale est de 20 mg une fois par jour. Pour réduire le risque d'effets indésirables, cette dose est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines, en procédant comme suit :

Semaine 1 (jours 1-7) :

Le patient doit prendre 0,5 ml de solution (soit 5 mg), équivalent à une pression par jour, pendant 7 jours.

Semaine 2 (jours 8-14) :

Le patient doit prendre 1 ml de solution (soit 10 mg), équivalant à deux pressions par jour, pendant 7 jours.

Semaine 3 (jours 15-21) :

Le patient doit prendre 1,5 ml de solution (soit 15 mg), équivalant à trois pressions par jour, pendant 7 jours.

À partir de la semaine 4 :

Le patient doit prendre 2 ml de solutions (soit 20 mg), équivalant à quatre pressions une fois par jour.

Dose d'entretien

La dose d'entretien recommandée est de 20 mg (2 ml de solution, équivalant à quatre poussées) par jour.

*Personnes âgées*

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (2 ml de solution, équivalant à quatre pressions), comme décrit ci-dessus.

*Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg (1 ml de solution, équivalant à deux pressions). Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg (1 ml de solution, équivalant à deux pressions).

*Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'administration d'Axura n'est pas recommandée chez ce type de patients.

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Axura chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Axura doit être pris une fois par jour à la même heure chaque jour. La solution peut être prise pendant ou en dehors des repas. La solution ne doit pas être versée ou pompée directement à partir du flacon ou de la pompe mais elle doit être déposée dans une cuillère ou dans un verre d'eau en utilisant la pompe. Pour des instructions détaillées sur la préparation et la manipulation du produit voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La prudence est recommandée chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou chez les patients présentant des facteurs de risque d'épilepsie.

L'association à d'autres antagonistes NMDA (N-méthyl-D-aspartate) tels que l'amantadine, la kétamine ou le dextrométhorphanne doit être évitée. Ces composés agissent au niveau des mêmes

récepteurs que la mémantine et, par conséquent, les effets indésirables (essentiellement liés au système nerveux central SNC) peuvent être plus fréquents ou plus prononcés (voir rubrique 4.5).

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (voir « Élimination », à la rubrique 5.2) peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Ces facteurs incluent des modifications radicales du régime alimentaire, par exemple le passage d'un régime carné à un régime végétarien ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut également être élevé lors d'états d'acidose tubulaire rénale (ATR) ou d'infection urinaire sévère à *Proteus*.

Dans la majorité des essais cliniques, les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée étaient exclus. Par conséquent, les données disponibles sont limitées et les patients présentant ces pathologies doivent être étroitement surveillés.

*Excipients* : la solution buvable contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

De plus, ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est à dire qu'il est pratiquement sans potassium.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Étant donné les effets pharmacologiques et le mode d'action de la mémantine, les interactions suivantes sont possibles :

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine aux agents antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible d'interaction lié à l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que la cimétidine, la ranitidine, la procaïnamide, la quinidine, la quinine et la nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine pourraient également interagir avec la mémantine une possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe un risque de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.
- Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, des cas isolés d'augmentation de l'INR (Rapport Normalisé International) ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du temps de prothrombine ou de l'INR est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

Dans des études de pharmacocinétique (PK) à dose unique chez des sujets sains jeunes, aucune interaction significative entre substances actives n'a été observée entre la mémantine et l'association glibenclamide/metformine ou le donépézil.

Dans une étude clinique chez des sujets sains jeunes, aucun effet significatif de la mémantine sur la pharmacocinétique de la galantamine n'a été observé.

*In vitro* la mémantine n'a pas inhibé les CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Pour la mémantine, aucune donnée clinique sur les grossesses exposées n'est disponible. Les études chez l'animal indiquent un potentiel de réduction du développement intra-utérin à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à l'exposition humaine (voir rubrique 5.3). Le risque demeure inconnu pour l'être humain. La mémantine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, sauf cas de nécessité absolue.

### Allaitement

Il n'a pas été établi si la mémantine est excrétée dans le lait maternel humain mais, étant donné la lipophilie de la substance, le passage est probable. Il est déconseillé aux femmes prenant de la mémantine d'allaiter.

### Fertilité

Aucun impact de la mémantine sur la fertilité n'a été observé dans les études l'animal féminine et masculine.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une maladie d'Alzheimer modérée à sévère a généralement un impact important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De plus, Axura exerce une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, les patients ambulatoires doivent donc être avertis de prendre des précautions particulières.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo ; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure dans le groupe Axura par rapport au groupe placebo ont été : sensations vertigineuses (6,3 % vs 5,6 %, respectivement), céphalée (5,2 % vs 3,9 %), constipation (4,6 % vs 2,6 %), somnolence (3,4 % vs 2,2 %) et hypertension (4,1 % vs 2,8 %).

Les effets indésirables dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

### Liste tabulaire des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTEME D'ORGANE	FREQUENCE	EFFETS INDESIRABLES
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections fongiques
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité au médicament
Affections psychiatriques	Fréquent Peu fréquent	Somnolence Confusion

CLASSE DE SYSTEME D'ORGANE	FREQUENCE	EFFETS INDESIRABLES
	Peu fréquent	Hallucinations <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Réactions psychotiques <sup>2</sup>
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Fréquent	troubles de l'équilibre
	Peu fréquent	Troubles de la marche
	Très rare	Convulsions
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse / thromboembolisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
	Peu fréquent	Vomissements
	Fréquence indéterminée	Pancréatite <sup>2</sup>
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des tests de fonction hépatique
	Fréquence indéterminée	Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Fatigue

<sup>1</sup> Les hallucinations ont été observées principalement chez les patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer.

<sup>2</sup> Cas isolés rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Axura.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

#### **4.9 Surdosage**

Les données concernant le surdosage au cours des essais cliniques et du suivi de pharmacovigilance après commercialisation sont limitées.

##### Symptômes

Des surdosages relativement importants (200 mg et 105 mg/jour pendant 3 jours, respectivement) ont été associés soit aux seuls symptômes de fatigue, faiblesse et / ou diarrhée, soit à l'absence de symptômes. Dans les cas de surdosages inférieurs à 140 mg ou dont la dose est inconnue, les patients ont présenté des troubles du système nerveux central (confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et / ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu à la prise orale totale de 2000 mg de mémantine et présenté des troubles du système nerveux central (10 jours de coma suivis d'une diplopie et d'une agitation). Le patient a reçu un traitement symptomatique et des plasmaphèreses. Le patient a guéri sans séquelles permanentes.

Dans un autre cas de surdosage important, le patient a également survécu et guéri. Le patient avait reçu 400 mg de mémantine par voie orale. Le patient a présenté des troubles du système nerveux central

tels qu'hyperactivité motrice, psychose, hallucinations visuelles, état proconvulsif, somnolence, stupeur et perte de connaissance.

### Traitement

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Aucun antidote spécifique en cas d'intoxication ou de surdosage n'est disponible. Des moyens de prise en charge habituels pour éliminer la substance active tels que lavage gastrique, charbon activé (interruption d'un potentiel cycle entéro-hépatique), acidification des urines, diurèse forcée doivent être utilisés en fonction des besoins.

En cas de signes et de symptômes d'hyperstimulation générale du système nerveux central (SNC), un traitement symptomatique sous étroite surveillance doit être envisagé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments anti-démence, code ATC : N06DX01.

Il apparaît de plus en plus clairement que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

### Etudes cliniques

Une étude pivot en monothérapie dans une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total du mini-examen de l'état mental (*mini mental state examination* MMSE) de 3 à 14 au début de l'étude) a inclus un total de 252 patients ambulatoires. L'étude a montré le bénéfice du traitement par la mémantine par rapport au placebo à 6 mois (analyse des cas observés par l'impression du clinicien fondée sur des entrevues sur le changement et les commentaires de l'aidant (*clinician's interview based impression of change*) (CIBIC-plus) :  $p=0,025$  ; étude coopérative de la maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease assessment scale*) activités de la vie quotidienne (*activities of daily living*) (ADCS-ADLsev) :  $p=0,003$  ; échelle d'évaluation de la cognition dans le cas de démence sévère (*severe impairment battery*) (SIB) :  $p=0,002$ ).

Une étude pivot en monothérapie pour le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré (score total MMSE de 10 à 22 au début de l'étude) a inclus un total de 403 patients. Les patients traités par la mémantine ont présenté, de façon statistiquement significative, un effet supérieur à celui observé chez les patients sous placebo sur les critères primaires : échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease assessment scale*) (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) et CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) à la semaine 24 dernière observation rapportée (*last observation carried forward*) (LOCF). Dans une autre étude en monothérapie de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré, un total de 470 patients (score total MMSE de 11 à 23 au début de l'étude) ont été randomisés. L'analyse primaire définie de façon prospective n'a pas permis de conclure à une différence statistiquement significative sur le critère primaire d'efficacité à la semaine 24.

Une méta-analyse des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère (score total MMSE < 20) issue de 6 études de phase III versus placebo sur une durée de 6 mois (incluant les études en monothérapie et les études chez des patients traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à posologie stable) a montré un effet statistiquement significatif en faveur du traitement par la mémantine dans les domaines cognitif, global et fonctionnel. Chez les patients pour lesquels une aggravation concomitante sur les trois domaines était identifiée, les résultats ont montré un effet

statistiquement significatif de la mémantine sur la prévention de l'aggravation, puisque deux fois plus de patients sous placebo ont montré une aggravation dans les trois domaines par rapport à ceux traités par la mémantine (21 % vs 11 %,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La mémantine présente une biodisponibilité absolue d'environ 100 %. Le  $T_{max}$  se situe entre 3 et 8 heures. Rien n'indique que la prise de nourriture influe sur l'absorption de mémantine.

### Distribution

Des doses quotidiennes de 20 mg aboutissent à des concentrations plasmatiques de mémantine à l'état d'équilibre comprises entre 70 et 150 ng/ml (0,5 à 1  $\mu\text{mol}$ ) avec d'importantes variations interindividuelles. Avec des doses quotidiennes de 5 à 30 mg, on a calculé un rapport moyen de 0,52 entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45 % de la mémantine est liée aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation

Chez l'homme, environ 80 % de la dose circulante est présente sous forme inchangée. Les principaux métabolites chez l'homme sont le N-3,5-diméthyl-gludantan, le mélange isomère de 4- et 6-hydroxy-mémantine, et le 1-nitroso-3,5-diméthyl-adamantane. Aucun de ces métabolites ne présente d'activité antagoniste NMDA. Aucun métabolisme catalysé par le cytochrome P 450 n'a été détecté *in vitro*.

Dans une étude avec administration par voie orale de  $^{14}\text{C}$ -mémantine, 84 % de la dose en moyenne a été retrouvée dans les 20 jours, dont plus de 99 % par excrétion rénale.

### Élimination

La mémantine est éliminée de manière monoexponentielle avec une  $t_{1/2}$  terminal de 60 à 100 heures. Chez les volontaires présentant une fonction rénale normale, la clairance totale ( $Cl_{tot}$ ) s'élève à 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une partie de la clairance rénale totale se fait par sécrétion tubulaire.

La clairance rénale fait également intervenir une réabsorption tubulaire probablement par l'intermédiaire des protéines assurant le transport des cations. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9 (voir rubrique 4.4). L'alcalinisation de l'urine peut résulter de modifications radicales du régime alimentaire, par exemple du passage d'un régime carné à un régime végétarien, ou de l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants.

### Linéarité

Les études chez des volontaires ont montré une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses allant de 10 à 40 mg.

### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le LCR correspondent à la valeur  $k_i$  ( $k_i$  = constante d'inhibition) de la mémantine, soit 0,5  $\mu\text{mol}$  dans le cortex frontal humain.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études à court terme chez le rat ont montré que la mémantine, comme les autres antagonistes NMDA, induisait une vacuolisation neuronale et une nécrose (lésions d'Olney) uniquement à des doses aboutissant à de très fortes concentrations sériques. Une ataxie et d'autres signes précliniques

ont précédé la vacuolisation et la nécrose. Étant donné que ces effets n'ont pas été observés dans des études à long terme, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Des modifications oculaires ont été observées de manière inconstante lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rongeurs et le chien, mais pas chez le singe. Les examens ophtalmologiques spécifiques réalisés durant les études cliniques de la mémantine n'ont révélé aucune modification oculaire.

Une phospholipidose dans les macrophages pulmonaires causée par l'accumulation de mémantine dans les lysosomes a été observée chez les rongeurs. Cet effet est connu pour d'autres substances actives dotées de propriétés amphiphiliques cationiques. Il existe peut-être un lien entre cette accumulation et la vacuolisation observée dans les poumons. Cet effet a été observé uniquement à de fortes doses chez les rongeurs. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Aucune génotoxicité n'a été observée suite aux études standards de la mémantine. Aucun effet carcinogène n'a été observé lors d'études menées pendant la vie entière chez la souris et le rat. La mémantine ne s'est pas avérée tératogène chez le rat et le lapin, même à des doses materno-toxiques, et aucun effet indésirable de la mémantine sur la fertilité n'a été relevé. Chez le rat, un retard de croissance du fœtus a été constaté à des taux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à ceux observés chez l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sorbate de potassium  
Sorbitol E 420  
Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

Après ouverture, utiliser le contenu du flacon sous 3 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver et transporter le flacon avec la pompe fixée uniquement en position verticale.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

50 ml (et 10 x 50 ml) dans des flacons en verre brun (classe hydrolytique II) et 100 ml dans des flacons en verre brun (classe hydrolytique III).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Avant la première utilisation, la pompe doseuse doit être vissée sur le flacon. Pour enlever le bouchon à vis du flacon, celui-ci doit être tourné dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et dévissé complètement (figure. 1).

1.



Mise en place de la pompe doseuse sur le flacon :

La pompe doseuse doit être retirée de son emballage plastique (figure 2) et insérée dans la partie haute du flacon, en glissant avec précaution le tube en plastique creux dans le flacon. Ensuite maintenir la pompe doseuse avec l'encolure du flacon et visser la pompe dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fermement fixée (figure 3). Pour son emploi, la pompe doseuse est vissée une fois seulement en début d'utilisation et ne doit jamais être dévissée.

2.



3.



Utilisation de la pompe doseuse pour administration :

La tête de la pompe doseuse a deux positions et est facile à tourner soit dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (position déverrouillée) soit dans le sens des aiguilles d'une montre (position verrouillée). En position verrouillée, la tête de la pompe doseuse ne peut être actionnée vers le bas. La solution ne peut être délivrée qu'en position déverrouillée. Pour ce faire, tourner la tête de la pompe doseuse dans le sens de la flèche approximativement d'un huitième de tour, jusqu'à sentir une résistance (figure 4).

4.

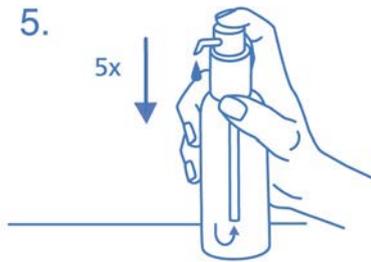


La pompe doseuse est ainsi prête à l'emploi.

Préparation de la pompe doseuse :

Quand elle est actionnée pour la première fois, la pompe doseuse ne délivre pas la quantité correcte de solution buvable. De ce fait, la pompe doit être préparée (amorcée) en actionnant complètement la tête de la pompe doseuse vers le bas cinq fois de suite (figure 5).

5.



La solution ainsi délivrée doit être jetée. A la prochaine pression de la tête de la pompe doseuse vers le bas et de façon complète (équivalant à une activation de la pompe), la dose adéquate est dispensée (1 pression est équivalente à 0,5 ml de solution buvable et contient environ 5 mg de chlorhydrate de mémantine la substance active, figure 6).

6.



Utilisation correcte de la pompe doseuse :

Placer le flacon sur une surface horizontale plane et horizontale, par exemple sur une table, et ne l'utiliser qu'en position verticale. Tenir un verre contenant un peu d'eau ou une cuillère sous le bec verseur et presser la tête de la pompe doseuse d'un mouvement ferme, délicat et continu (pas trop lentement) vers le bas jusqu'à la butée (figure 7 et figure 8).

7.



8.



La tête de la pompe doseuse peut alors être relâchée et la pompe est prête pour la pression suivante.

La pompe doseuse ne peut être utilisée qu'avec la solution de chlorhydrate de mémantine contenue dans le flacon fourni et pas avec d'autres substances ou d'autres flacons. Si la pompe ne fonctionne pas comme décrit au cours de son utilisation ni en La pompe doseuse doit être verrouillée après utilisation.

Suivant les instructions, le patient doit consulter son médecin traitant ou un pharmacien.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17 mai 2002  
Date du dernier renouvellement : 20 juin 2007

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/YYYY

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merz Pharma GmbH + Co. KGaA  
Eckenheimer Landstr. 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE POUR PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 10 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/218/012 14 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/007 28 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/001 30 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/013 42 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/002 50 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/008 56 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/014 98 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/003 100 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/009 112 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Axura 10 mg comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE POUR 42, 50 et 98 COMPRIMÉS COMME CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE/COMPOSANT D'UN MULTICONDITIONNEMENT (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 10 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

42 comprimés pelliculés  
Composant d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.  
50 comprimés pelliculés  
Composant d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.  
98 comprimés pelliculés  
Composant d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/218/010 1000 comprimés pelliculés (20 x 50)  
EU/1/02/218/015 980 comprimés pelliculés (10 x 98)  
EU/1/02/218/030 840 comprimés pelliculés (20 x 42)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Axura 10 mg comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE DU FARDELAGE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (20 x 42 COMPRIMÉS, 20 x 50 COMPRIMÉS ET 10 x 98 COMPRIMÉS ) FARDELES PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 10 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Emballage groupé 840 (20 boîtes de 42) comprimés pelliculés  
Emballage groupé 980 (10 boîtes de 98) comprimés pelliculés  
Emballage groupé 1000 (20 boîtes de 50) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/218/010 1000 comprimés pelliculés (20 x 50)  
EU/1/02/218/015 980 comprimés pelliculés (10 x 98)  
EU/1/02/218/030 840 comprimés pelliculés (20 x 42)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 10 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 5 mg/pression solution buvable  
chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine, équivalent à 4,16 mg de mémantine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

La solution contient également du sorbitol (E 420).  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution buvable  
50 ml  
100 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

Une fois par jour

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Après ouverture, à utiliser sous 3 mois.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/218/005 50 ml  
EU/1/02/218/006 100 ml

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Axura 5 mg/pression solution

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE 50 ml COMME CONDITIONNEMENT  
INTERMÉDIAIRE / PARTIE D'UN MULTICONDITIONNEMENT (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 5 mg/pression solution buvable  
chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine, équivalant à 4,16 mg de mémantine base.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

La solution contient également du sorbitol (E 420).  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

50 ml solution buvable  
Composant d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

Une fois par jour

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

Après ouverture, à utiliser sous 3 mois.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Axura 5 mg/pression solution

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE DU FARDELAGE SUR LES MULTICONDITIONNEMENTS (10 x 50 ml GOUTTES) FARDELÉS PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 5 mg/pression solution buvable  
chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaqueactivation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine, équivalant à 4,16 mg de mémantine base.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

La solution contient également et du sorbitol (E 420).  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Emballage groupé 500 ml, comprenant 10 boîtes, contenant chacune 1 flacon de 50 ml de solution buvable.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

Une fois par jour

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.  
Après ouverture, à utiliser sous 3 mois.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **BOÎTE POUR 28 COMPRIMÉS – BOÎTE D'INITIATION DU TRAITEMENT – SCHEMA THERAPEUTIQUE DE 4 SEMAINES**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 5 mg comprimés pelliculés  
Axura 10 mg comprimés pelliculés  
Axura 15 mg comprimés pelliculés  
Axura 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

#### **2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,15 mg de mémantine base.

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 12,46 mg de mémantine base.

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine base.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Chaque boîte de 28 comprimés pelliculés pour un schéma thérapeutique de 4 semaines contient :

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

Un comprimé par jour

Semaine 1

Jour 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

7 comprimés pelliculés. Axura 5 mg

Semaine 2

Jour 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14

7 comprimés pelliculés. Axura 10 mg

Semaine 3

Jour 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21

7 comprimés pelliculés. Axura 15 mg

Semaine 4

Jour 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28

7 comprimés pelliculés. Axura 20 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

Une fois par jour

Pour la poursuite de votre traitement, veuillez consulter votre médecin.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/218/016 28 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/023 28 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Axura 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE POUR PLAQUETTE THERMOUSOUDÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine base.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

Une fois par jour

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/218/017 14 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/018 28 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/019 42 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/020 56 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/021 98 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/024 14 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/025 28 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/026 42 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/027 56 comprimés pelliculés  
EU/1/02/218/028 98 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Axura 20 mg comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE POUR 42 COMPRIMÉS COMME CONDITIONNEMENT  
INTERMEDIAIRE/COMPOSANT D'UN MULTICONDITIONNEMENT (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine base.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

42 comprimés pelliculés  
Composant d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

Une fois par jour

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A  
LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/218/022 840 comprimés pelliculés (20 x 42)  
EU/1/02/218/029 840 comprimés pelliculés (20 x 42)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Axura 20 mg comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE DU FARDELAGE SUR LES MULTICONDITIONNEMENTS (20x 42 COMPRIMÉS) FARDELÉS PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine base.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Emballage groupé 840 (20 boîtes de 42) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

Une fois par jour

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/218/022 840 comprimés pelliculés (20 x 42)  
EU/1/02/218/029 840 comprimés pelliculés (20 x 42)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Axura 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merz Pharmaceuticals GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Lun → Mar → Mer → Jeu → Ven → Sam → Dim

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Axura 10 mg comprimés pelliculés Chlorhydrate de mémantine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?:**

1. Qu'est-ce qu'Axura et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axura
3. Comment prendre Axura
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Axura
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Axura et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Comment Axura agit-il**

Axura contient la même substance active, le chlorhydrate de mémantine.

Axura appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démentiels.

La perte de mémoire associée à la maladie d'Alzheimer est due à un trouble des signaux des messages envoyés au cerveau. Le cerveau contient des récepteurs appelés récepteurs N-méthyl-D aspartate (NMDA) qui interviennent dans la transmission des signaux nerveux jouant un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire. Axura appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Axura agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

##### **Dans quel cas Axura est-il utilisé**

Axura est utilisé pour le traitement de patients souffrant d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axura**

##### **Ne prenez jamais Axura**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

##### **Avertissements et précautions**

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Axura si vous avez des antécédents personnels de crises d'épilepsie
- si vous avez récemment été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) ou si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle élevée).

Dans ces situations, le traitement doit se faire sous étroite surveillance et le bénéfice clinique d'Axura doit être régulièrement réévalué par votre médecin.

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale (problèmes aux reins), votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et si nécessaire adapter les doses de mémantine en conséquence.

L'utilisation associée d'amantadine (pour le traitement de la maladie de Parkinson), kétamine (substance généralement utilisée comme anesthésique), dextrométhorphan (généralement utilisé pour le traitement de la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

### **Enfants et adolescents**

La prise d'Axura par des enfants et des adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

### **Autres médicaments et Axura**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, il est possible que les effets des médicaments suivants soient modifiés par la prise d'Axura et votre médecin devra peut-être en ajuster la posologie :

- amantadine, kétamine, dextrométhorphan
- dantrolène, baclofène
- cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine
- hydrochlorothiazide (ou toute association contenant de l'hydrochlorothiazide)
- anticholinergiques (substances généralement utilisées pour traiter les mouvements anormaux ou les spasmes intestinaux)
- anticonvulsivants (substances utilisées pour prévenir et traiter les convulsions)
- barbituriques (substances généralement utilisées pour induire le sommeil)
- agonistes dopaminergiques (substances telles que L-dopa et bromocriptine)
- neuroleptiques (substances utilisées pour le traitement des troubles mentaux)
- anticoagulants oraux

Si vous êtes admis à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Axura.

### **Axura avec des aliments et boisson**

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple) ou si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal (mauvais fonctionnement des reins)) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures assurant le transport des urines) car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Grossesse**

La prise de mémantine par la femme enceinte n'est pas recommandée.

### **Allaitement**

Il est déconseillé aux femmes prenant Axura d'allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous permet de conduire et d'utiliser des machines sans risque.

Il est également possible qu'Axura compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

### **Axura contient du sodium.**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé. Il est par conséquent pratiquement « sans sodium ».

### 3. Comment prendre Axura

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### Posologie

La dose recommandée d’Axura pour les adultes et les personnes âgées est de 20 mg une fois par jour. Pour réduire le risque d’effets secondaires, cette posologie est atteinte progressivement, selon le schéma thérapeutique quotidien suivant :

semaine 1	½ comprimé à 10 mg
semaine 2	1 comprimé à 10 mg
semaine 3	1 ½ comprimé à 10 mg
semaine 4 et au-delà	2 comprimés à 10 mg une fois par jour

La dose initiale habituelle est la moitié d’un comprimé une fois par jour (1x 5 mg) pendant la première semaine. Cette dose passe à un comprimé une fois par jour (1x 10 mg) au cours de la deuxième semaine et à 1 comprimé et demi une fois par jour au cours de la troisième semaine. À partir de la quatrième semaine, la dose habituelle est de 2 comprimés une fois par jour (1x 20 mg).

#### Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale

Si vous présentez une insuffisance rénale, votre médecin décidera de la dose adaptée à votre état. Dans ce cas, la surveillance de votre fonction rénale doit être réalisée par votre médecin à intervalles déterminés.

#### Administration

Axura doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour que ce médicament vous soit bénéfique, vous devez le prendre régulièrement tous les jours à la même heure. Les comprimés s’avalent avec de l’eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

#### Durée du traitement

Continuez à prendre Axura tant que sa prise vous est bénéfique. Votre médecin doit évaluer régulièrement votre traitement.

#### Si vous avez pris plus d’Axura que vous n’auriez dû

- En général, la prise d’une dose trop élevée d’Axura ne doit pas avoir d’effets nocifs pour votre santé. Il se peut que vous constatiez une augmentation des symptômes indiqués à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».
- Si vous prenez une surdose importante d’Axura, contactez votre médecin ou demandez un avis médical, dans la mesure où il est possible que vous nécessitez une attention médicale.

#### Si vous oubliez de prendre Axura

- Si vous avez oublié de prendre votre dose d’Axura, attendez de prendre la dose suivante à l’heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

En général, les effets indésirables observés sont d'intensité légère à modérée.

*Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :*

- Mal de tête, somnolence, constipation, élévation des tests de fonction hépatique, vertiges, troubles de l'équilibre, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

*Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :*

- Fatigue, mycoses, confusion, hallucinations, vomissements, troubles de la marche, insuffisance cardiaque et formation de caillot sanguin veineux (thrombose/thromboembolie)

*Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :*

- Convulsions

*Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :*

- Inflammation du pancréas, inflammation du foie (hépatite) et réactions psychotiques

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Axura.

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Axura

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

#### 6. Contenu de l'emballage et autres informations

##### Ce que contient Axura

La substance active est le chlorhydrate de mémantine. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine.

Les autres composants sont cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) ; et hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E 171) et oxyde de fer jaune (E 172) (tous présents dans la pellicule du comprimé).

### **Qu'est-ce qu'Axura et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés d'Axura se présentent sous la forme de comprimés pelliculés jaune pâle à jaunes, de forme ovale avec une ligne de sécabilité, portant l'inscription « 1-0 » sur une face et « M M » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés d'Axura sont disponibles sous forme de plaquettes thermoformées de 14 comprimés, 28 comprimés, 30 comprimés, 42 comprimés, 50 comprimés, 56 comprimés, 98 comprimés, 100 comprimés e 112 comprimés ou multipack contenant de 840 (20 x42) comprimés, 980 (10 x 98) comprimés ou 1000 (20 x 50) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Axura 5 mg/pression solution buvable**

Chlorhydrate de mémantine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce qu'Axura et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axura
3. Comment prendre Axura
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Axura
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Axura et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Comment Axura agit-il**

Axura contient la même substance active, le chlorhydrate de mémantine.

Axura appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démentiels.

La perte de la mémoire associée à la maladie d'Alzheimer est due à un trouble des signaux des messages envoyés au cerveau. Le cerveau contient des récepteurs appelés récepteurs de l'acide N-méthyl-D aspartique (NMDA) qui interviennent dans la transmission des signaux nerveux jouant un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire. Axura appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Axura agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

##### **Dans quel cas Axura est-il utilisé**

Axura est utilisé pour le traitement de patients souffrant d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

#### **2. quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axura**

##### **Ne prenez jamais Axura**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Axura

- si vous avez des antécédents personnels de crises d'épilepsie
- si vous avez récemment été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) ou si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle élevée).

Dans ces situations, le traitement doit se faire sous étroite surveillance et le bénéfice clinique d'Axura doit être régulièrement réévalué par votre médecin.

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale (problèmes aux reins), votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et si nécessaire adapter les doses de mémantine en conséquence.

L'utilisation associée d'amantadine (pour le traitement de la maladie de Parkinson), kétamine (substance généralement utilisée comme anesthésique), dextrométhorphan (généralement utilisé pour le traitement de la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

### **Enfants et adolescents**

La prise d'Axura par des enfants et des adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

### **Autres médicaments et Axura**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, il est possible que les effets des médicaments suivants soient modifiés par la prise d'Axura et votre médecin devra peut-être en ajuster la posologie :

- amantadine, kétamine, dextrométhorphan
- dantrolène, baclofène
- cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine
- hydrochlorothiazide (ou toute association contenant de l'hydrochlorothiazide)
- anticholinergiques (substances généralement utilisées pour traiter les mouvements anormaux ou les spasmes intestinaux)
- anticonvulsivants (substances utilisées pour prévenir et traiter les convulsions)
- barbituriques (substances généralement utilisées pour induire le sommeil)
- agonistes dopaminergiques (substances telles que L-dopa et bromocriptine)
- neuroleptiques (substances utilisées pour le traitement des troubles mentaux)
- anticoagulants oraux

Si vous êtes admis à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Axura.

### **Axura avec des aliments et boisson**

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple) ou si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal (mauvais fonctionnement des reins) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures assurant le transport des urines), car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Grossesse**

La prise de mémantine par la femme enceinte n'est pas recommandée.

### **Allaitement**

Il est déconseillé aux femmes prenant Axura d'allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous permet de conduire et d'utiliser des machines sans risque.

Il est également possible qu'Axura compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

### **Axura contient du sorbitol**

Chaque gramme de ce médicament contient 100 mg de sorbitol, ce qui correspond à 200 mg pour 4 pressions. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a signalé que vous présentiez une intolérance à certains sucres, ou si l'on vous a diagnostiqué une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare qui fait qu'une personne ne peut pas dégrader le fructose, consultez votre médecin avant que vous ne preniez ou ne receviez ce médicament.

De plus, ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est à dire qu'il est pratiquement sans potassium.

### **3. Comment prendre Axura**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Posologie**

Une pression délivre 5 mg de chlorhydrate de mémantine.

La dose recommandée d'Axura pour les adultes et les personnes âgées est de quatre pressions équivalants à 20 mg, une fois par jour.

Pour réduire le risque d'effets secondaires, cette posologie est atteinte progressivement, selon le schéma thérapeutique quotidien suivant :

semaine 1	1 pression
semaine 2	2 pressions
semaine 3	3 pressions
semaine 4 et au-delà	4 pressions

La dose initiale habituelle est d'une pression (1 x 5 mg) une fois par jour pendant la première semaine. Cette dose passe à 2 pressions (1 x 10 mg) une fois par jour la deuxième semaine et à 3 pressions (1 x 15 mg) une fois par jour la troisième semaine. À partir de la quatrième semaine, la dose recommandée est de 4 pressions une fois par jour (1 x 20 mg).

#### **Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale**

Si vous présentez une insuffisance rénale, votre médecin décidera de la dose adaptée à votre état. Dans ce cas, la surveillance de votre fonction rénale doit être réalisée par votre médecin à intervalles déterminés.

#### **Administration**

Axura doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour que ce médicament vous soit bénéfique, vous devez le prendre régulièrement tous les jours à la même heure. La solution doit être prise avec un peu d'eau. La solution peut être prise pendant ou en dehors des repas. Pour des instructions détaillées sur la préparation et la manipulation du produit, voir la fin de la notice.

#### **Durée du traitement**

Continuez à prendre Axura tant que sa prise vous est bénéfique. Votre médecin doit évaluer régulièrement votre traitement.

#### **Si vous avez pris plus d'Axura que vous n'auriez dû**

- en général, la prise d'une dose trop élevée d'Axura ne doit pas avoir d'effets nocifs pour votre santé. Il se peut que vous constatiez une augmentation des symptômes indiqués à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».

- si vous prenez une surdose importante d’Axura, contactez votre médecin ou demandez un avis médical, dans la mesure où il est possible que vous nécessitez une attention médicale.

#### **Si vous oubliez de prendre Axura**

- si vous avez oublié de prendre votre dose d’Axura, attendez de prendre la dose suivante à l’heure habituelle.
- ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d’avoir des effets indésirables, bien que tous n’y soient pas sujets.

En général, les effets indésirables observés sont d’intensité légère à modérée.

*Fréquent (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10) :*

- mal de tête, somnolence, constipation, élévation des tests de fonction hépatique, vertiges, troubles de l’équilibre, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

*Peu fréquent (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 100) :*

- fatigue, mycoses, confusion, hallucinations, vomissements, troubles de la marche, insuffisance cardiaque et formation de caillot sanguin veineux (thrombose/thromboembolie)

*Très rare (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10 000) :*

- convulsions

*Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :*

- inflammation du pancréas, inflammation du foie (hépatite) et réactions psychotiques

La maladie d’Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d’idées suicidaires et de suicide. Ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Axura.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Axura**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l’étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

Après ouverture, utiliser le contenu du flacon sous 3 mois.

Conservez et transportez le flacon avec la pompe fixée uniquement en position verticale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Axura

La substance active est le chlorhydrate de mémantine.

Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,16 mg de mémantine.

Les autres composants sont sorbate de potassium, sorbitol (E 420) et eau purifiée.

### Qu'est-ce qu'Axura et contenu de l'emballage extérieur

Axura solution buvable est présentée sous la forme d'une solution transparente et incolore à légèrement jaunâtre.

Axura solution buvable est disponible dans des flacons de 50 ml, 100 ml ou 500 ml (10 x 50 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

**Instructions pour une utilisation correcte de la pompe**

La solution ne doit pas être versée ou pompée directement dans la bouche à partir du flacon ou de la pompe. Mesurez la dose dans une cuillère ou dans un verre d'eau en utilisant la pompe.

Enlevez le bouchon à vis du flacon :

Tourner le bouchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, dévissez le complètement et jetez le (figure 1).

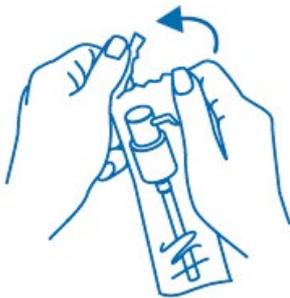
1.



Mise en place de la pompe doseuse sur le flacon :

Retirez la pompe doseuse de son emballage plastique (figure 2) et placez-la dans la partie haute du flacon. Insérez le tube en plastique creux dans le flacon avec précaution. Maintenez la pompe doseuse avec l'encolure du flacon et vissez la pompe dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fermement fixée (figure 3). La pompe doseuse est vissée une fois seulement en début d'utilisation et ne doit jamais être dévissée.

2.



3.



Comment la pompe doseuse fonctionne :

La tête de la pompe doseuse comporte deux positions et elle est facile à tourner :

- dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (position déverrouillée) et
- dans le sens des aiguilles d'une montre (position verrouillée).

La tête de la pompe doseuse ne doit pas être actionnée vers le bas en position verrouillée. La solution ne peut être délivrée qu'en position déverrouillée. Pour déverrouiller la pompe doseuse, tournez la tête de la pompe doseuse dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle ne puisse plus être tournée davantage (environ un huitième de tour, figure 4). La pompe doseuse est ainsi prête à l'emploi.

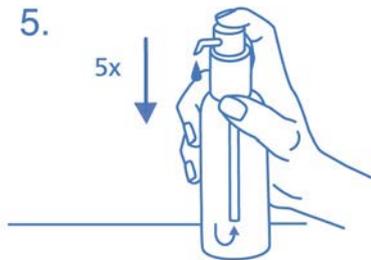
4.



Préparation de la pompe doseuse :

Quand elle est utilisée pour la première fois, la pompe doseuse ne délivre pas la quantité correcte de solution buvable. De ce fait, la pompe doit être préparée (amorcée) en actionnant complètement la tête de la pompe doseuse vers le bas cinq fois de suite (figure 5).

5.



La solution ainsi délivrée doit être jetée. A la prochaine pression de la tête de la pompe doseuse vers le bas et de façon complète (équivalant à une activation de la pompe), la dose adéquate est dispensée (figure 6).

6.



Utilisation correcte de la pompe doseuse :

Placez le flacon sur une surface plane et horizontale, par exemple sur une table, et ne l'utilisez qu'en position verticale. Tenez un verre contenant un peu d'eau ou une cuillère sous le bec verseur et pressez la tête de la pompe doseuse d'un mouvement ferme, délicat et continu (pas trop lentement) vers le bas (figure 7, figure 8).

7.



8.



La tête de la pompe doseuse peut alors être relâchée et la pompe est prête pour la pression suivante.

La pompe doseuse ne peut être utilisée qu'avec la solution Axura fournie dans le flacon, et non pour d'autres substances ou récipients. Si la pompe ne fonctionne pas correctement, consultez votre médecin traitant ou un pharmacien. Verrouillez la pompe doseuse après avoir utilisé Axura.

## Notice : Information de l'utilisateur

**Axura 5 mg comprimés pelliculés**  
**Axura 10 mg comprimés pelliculés**  
**Axura 15 mg comprimés pelliculés**  
**Axura 20 mg comprimés pelliculés**  
Chlorhydrate de mémantine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Axura et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axura
3. Comment prendre Axura
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Axura
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce qu'Axura et dans quel cas est-il utilisé**

#### **Comment Axura agit-il**

Axura contient la même substance active, le chlorhydrate de mémantine.

Axura appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démence.

La perte de mémoire associée à la maladie d'Alzheimer est due à un trouble des signaux des messages envoyés au cerveau. Le cerveau contient des récepteurs appelés récepteurs de l'acide N-méthyl-D aspartique (NMDA) qui interviennent dans la transmission des signaux nerveux jouant un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire. Axura appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Axura agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

#### **Dans quel cas Axura est-il utilisé**

Axura est utilisé pour le traitement de patients souffrant d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axura**

#### **Ne prenez jamais Axura**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

#### **Avertissements et précautions**

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Axura si vous avez des antécédents personnels de crises d'épilepsie
- si vous avez récemment été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) ou si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle élevée).

Dans ces situations, le traitement doit se faire sous étroite surveillance et le bénéfice clinique d'Axura doit être régulièrement réévalué par votre médecin.

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale (problèmes aux reins), votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et si nécessaire adapter les doses de mémantine en conséquence.

L'utilisation associée d'amantadine (pour le traitement de la maladie de Parkinson), kétamine (substance généralement utilisée comme anesthésique), dextrométhorphan (généralement utilisé pour le traitement de la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

### **Enfants et adolescents**

La prise d'Axura par des enfants et des adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

### **Autres médicaments et Axura**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, il est possible que les effets des médicaments suivants soient modifiés par la prise d'Axura et votre médecin devra peut-être en ajuster la posologie :

- amantadine, kétamine, dextrométhorphan
- dantrolène, baclofène
- cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine
- hydrochlorothiazide (ou toute association contenant de l'hydrochlorothiazide)
- anticholinergiques (substances généralement utilisées pour traiter les mouvements anormaux ou les spasmes intestinaux)
- anticonvulsivants (substances utilisées pour prévenir et traiter les convulsions)
- barbituriques (substances généralement utilisées pour induire le sommeil)
- agonistes dopaminergiques (substances telles que L-dopa et bromocriptine)
- neuroleptiques (substances utilisées pour le traitement des troubles mentaux)
- anticoagulants oraux

Si vous êtes admis à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Axura.

### **Axura avec des aliments et boisson**

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple) ou si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal (mauvais fonctionnement des reins) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures assurant le transport des urines), car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### **Grossesse**

La prise de mémantine par la femme enceinte n'est pas recommandée.

#### **Allaitement**

Il est déconseillé aux femmes prenant Axura d'allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous permet de conduire et d'utiliser des machines sans risque.

Il est également possible qu'Axura compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

**Axura contient du sodium.**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé. Il est par conséquent pratiquement « sans sodium ».

**3. Comment prendre Axura**

La boîte d'Axura pour le traitement initial ne doit être utilisée que pour débiter le traitement par Axura.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

**Posologie**

La dose recommandée de 20 mg est atteinte par une augmentation progressive de la dose d'Axura au cours des 3 premières semaines de traitement. Le schéma thérapeutique est également expliqué sur la boîte de traitement initial. Prendre un comprimé une fois par jour.

Semaine 1 (Jour 1 à 7) :

Prendre un comprimé à 5 mg une fois par jour (blanc à blanc cassé, oblong conique) pendant 7 jours.

Semaine 2 (Jour 8 à 14) :

Prendre un comprimé à 10 mg une fois par jour (jaune pâle à jaune, de forme ovale) pendant 7 jours.

Semaine 3 (Jour 15 à 21) :

Prendre un comprimé à 15 mg une fois par jour (gris-orange, oblong conique) pendant 7 jours.

Semaine 4 (Jour 22 à 28) :

Prendre un comprimé à 20 mg une fois par jour (gris-rouge, oblong conique) pendant 7 jours.

Semaine 1	comprimé à 5 mg
Semaine 2	comprimé à 10 mg
Semaine 3	comprimé à 15 mg
Semaine 4 et au-delà	comprimé à 20 mg une fois par jour

**Dose d'entretien**

La dose quotidienne recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Pour la poursuite de votre traitement, veuillez consulter votre médecin.

**Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale**

Si vous présentez une insuffisance rénale, votre médecin décidera de la dose adaptée à votre état. Dans ce cas, la surveillance de votre fonction rénale doit être réalisée par votre médecin à intervalles déterminés.

**Administration**

Axura doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour que ce médicament vous soit bénique, vous devez le prendre régulièrement tous les jours à la même heure. Les comprimés s'avalent avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### **Durée du traitement**

Continuez à prendre Axura tant que sa prise vous est bénéfique. Votre médecin doit évaluer régulièrement votre traitement.

### **Si vous avez pris plus d’Axura que vous n’auriez dû**

- En général, la prise d’une dose trop élevée d’Axura ne doit pas avoir d’effets nocifs pour votre santé. Il se peut que vous constatiez une augmentation des symptômes indiqués à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».
- Si vous prenez une surdose importante d’Axura, contactez votre médecin ou demandez un avis médical, dans la mesure où il est possible que vous nécessitez une attention médicale.

### **Si vous oubliez de prendre Axura**

- Si vous avez oublié de prendre votre dose d’Axura, attendez de prendre la dose suivante à l’heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d’avoir des effets indésirables, bien que tous n’y soient pas sujets.

En général, les effets indésirables observés sont d’intensité légère à modérée.

*Fréquent (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10) :*

- Mal de tête, somnolence, constipation, élévation des tests de fonction hépatique, vertiges, troubles de l’équilibre, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

*Peu fréquent (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 100) :*

- Fatigue, mycoses, confusion, hallucinations, vomissements, troubles de la marche, insuffisance cardiaque et formation de caillot sanguin veineux (thrombose/thromboembolie)

*Très rare (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10 000) :*

- Convulsions

*Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :*

- Inflammation du pancréas, inflammation du foie (hépatite) et réactions psychotiques

La maladie d’Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d’idées suicidaires et de suicide. Ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Axura.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Axura**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Axura**

La substance active est le chlorhydrate de mémantine. Chaque comprimé contient 5/10/15/20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,15/8,31/12,46/16,62 mg de mémantine.

Les autres composants sont pour les comprimés pelliculés d'Axura à 5/10/15 et 20 mg cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé); et hypromellose, macrogol 400 et dioxyde de titane (E 171) et pour les comprimés pelliculés d'Axura 10 mg oxyde de fer jaune (E 172) et pour les comprimés pelliculés d'Axura à 15 et 20 mg, de l'oxyde de fer jaune et rouge (E 172) (tous présents dans la pellicule du comprimé).

### **Qu'est-ce qu'Axura et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés à 5 mg sont blancs à blanc cassé, de forme oblongue conique portant l'inscription « 5 » sur une face et « MEM » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés à 10 mg sont jaune pâle à jaunes, de forme ovale avec une ligne de sécabilité, portant l'inscription « 1-0 » sur une face et « M M » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

Les comprimés pelliculés à 15 mg sont oranges à gris-orange, de forme oblongue conique portant l'inscription « 15 » sur une face et « MEM » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés à 20 mg sont rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue conique portant l'inscription « 20 » sur une face et « MEM » sur l'autre face.

La boîte de traitement initial contient 28 comprimés dans 4 plaquettes thermosoudées chacune contenant 7 comprimés d'Axura à 5 mg, 7 comprimés d'Axura à 10 mg, 7 comprimés d'Axura à 15 mg et 7 comprimés d'Axura à 20 mg.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Axura 20 mg comprimés pelliculés Chlorhydrate de mémantine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce qu'Axura et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axura
3. Comment prendre Axura
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Axura
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Axura et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Comment Axura agit-il**

Axura contient la même substance active, le chlorhydrate de mémantine.

Axura appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démentiels.

La perte de mémoire associée à la maladie d'Alzheimer est due à un trouble des signaux des messages envoyés au cerveau. Le cerveau contient des récepteurs appelés récepteurs de l'acide N-méthyl-D aspartique (NMDA) qui interviennent dans la transmission des signaux nerveux jouant un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire. Axura appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Axura agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

##### **Dans quel cas Axura est-il utilisé**

Axura est utilisé pour le traitement de patients souffrant d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

#### **2. quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axura**

##### **Ne prenez jamais Axura**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Axura

- si vous avez des antécédents personnels de crises d'épilepsie
- si vous avez récemment été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) ou si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle élevée).

Dans ces situations, le traitement doit se faire sous étroite surveillance et le bénéfice clinique d'Axura doit être régulièrement réévalué par votre médecin.

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale (problèmes aux reins), votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et si nécessaire adapter les doses de mémantine en conséquence.

L'utilisation associée d'amantadine (pour le traitement de la maladie de Parkinson), kétamine (substance généralement utilisée comme anesthésique), dextrométhorphan (généralement utilisé pour le traitement de la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

### **Enfants et adolescents**

La prise d'Axura par des enfants et des adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

### **Autres médicaments et Axura**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, il est possible que les effets des médicaments suivants soient modifiés par la prise d'Axura et votre médecin devra peut-être en ajuster la posologie :

- amantadine, kétamine, dextrométhorphan
- dantrolène, baclofène
- cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine
- hydrochlorothiazide (ou toute association contenant de l'hydrochlorothiazide)
- anticholinergiques (substances généralement utilisées pour traiter les mouvements anormaux ou les spasmes intestinaux)
- anticonvulsivants (substances utilisées pour prévenir et traiter les convulsions)
- barbituriques (substances généralement utilisées pour induire le sommeil)
- agonistes dopaminergiques (substances telles que L-dopa et bromocriptine)
- neuroleptiques (substances utilisées pour le traitement des troubles mentaux)
- anticoagulants oraux

Si vous êtes admis à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Axura.

### **Axura avec des aliments et boisson**

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple) ou si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal (mauvais fonctionnement des reins) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures assurant le transport des urines), car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### **Grossesse**

La prise de mémantine par la femme enceinte n'est pas recommandée.

#### **Allaitement**

Il est déconseillé aux femmes prenant Axura d'allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous permet de conduire et d'utiliser des machines sans risque. Il est également possible qu'Axura compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

### **Axura contient du sodium.**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé. Il est par conséquent pratiquement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Axura**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Posologie**

La dose recommandée d’Axura pour les adultes et les personnes âgées est de 20 mg une fois par jour.

Pour réduire le risque d’effets secondaires, cette posologie est atteinte progressivement, selon le schéma thérapeutique quotidien suivant. Pour une posologie de titration croissante, d’autres dosages sont disponibles.

Au début du traitement vous commencerez par prendre les comprimés pelliculés d’Axura à 5 mg une fois par jour. Cette dose sera augmentée de 5 mg par semaine jusqu’à ce que la dose (d’entretien) recommandée soit atteinte. La dose d’entretien recommandée est de 20 mg une fois par jour, dose atteinte au début de la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement.

#### **Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale**

Si vous présentez une insuffisance rénale, votre médecin décidera de la dose adaptée à votre état. Dans ce cas, la surveillance de votre fonction rénale doit être réalisée par votre médecin à intervalles déterminés.

#### **Administration**

Axura doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour que ce médicament vous soit bénique, vous devez le prendre régulièrement tous les jours à la même heure. Les comprimés s’avalent avec de l’eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

#### **Durée du traitement**

Continuez à prendre Axura tant que sa prise vous est bénéfique. Votre médecin doit évaluer régulièrement votre traitement.

#### **Si vous avez pris plus d’Axura que vous n’auriez dû**

- En général, la prise d’une dose trop élevée d’Axura ne doit pas avoir d’effets nocifs pour votre santé. Il se peut que vous constatiez une augmentation des symptômes indiqués à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».
- Si vous prenez une surdose importante d’Axura, contactez votre médecin ou demandez un avis médical, dans la mesure où il est possible que vous nécessitez une attention médicale.

#### **Si vous oubliez de prendre Axura**

- Si vous avez oublié de prendre votre dose d’Axura, attendez de prendre la dose suivante à l’heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d’avoir des effets indésirables, bien que tous n’y soient pas sujets.

En général, les effets indésirables observés sont d’intensité légère à modérée.

*Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :*

- Mal de tête, somnolence, constipation, élévation des tests de fonction hépatique, vertiges, troubles de l'équilibre, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

*Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :*

- Fatigue, mycoses, confusion, hallucinations, vomissements, troubles de la marche, insuffisance cardiaque et formation de caillot sanguin veineux (thrombose/thromboembolie)

*Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :*

- Convulsions

*Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :*

- Inflammation du pancréas, inflammation du foie (hépatite) et réactions psychotiques

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Axura.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Axura**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Axura**

La substance active est le chlorhydrate de mémantine. Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine.

Les autres composants sont cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) ; et hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune et rouge (E 172) (tous présents dans la pellicule du comprimé).

### **Qu'est-ce qu'Axura et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés d'Axura se présentent sous la forme de comprimés pelliculés rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue conique avec l'inscription « 20 » sur une face et « MEM » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés d'Axura sont disponibles sous forme de plaquettes thermoformées de 14 comprimés, 28 comprimés, 42 comprimés, 56 comprimés, 98 comprimés ou multipack contenant de 840 (20 x 42) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

#### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.