

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Memantine LEK 10 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés jaune, ovale avec une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients adultes 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. 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.

Posologie

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.

Populations particulières

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.

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 de Memantine LEK chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Memantine LEK chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Memantine LEK est à usage oral.

La mémantine LEK doit être administrée une fois par jour, à la même heure chaque jour. 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 énumérés à la section 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 substances actives 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 (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « 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 médicaments antispasmodiques, 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 substances actives 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/métformine 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de la mémantine chez les femmes enceintes.. 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 femmine 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, Memantine LEK 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 mémantine et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des effets indésirables pour mémantine 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 mémantine 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%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec mémantine et depuis sa commercialisation.

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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe d'organe de système	Fréquence	Réaction indésirable
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 ¹
	Fréquence indéterminée	Réactions psychotiques ²
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 ²
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

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

² 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 réactions ont été rapportées chez des patients traités par mémantine.

Déclaration de réactions indésirables suspectées

La déclaration de réactions indésirables suspectées après autorisation du médicament est importante. Il permet un suivi continu du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration mentionné à l'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.

Management

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 : Psychoanaleptiques: Autres médicaments de la 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 μ 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.

Métabolisme

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 m² 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/non-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 μ 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 événements 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

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pellicule du comprimé

Alcool polyvinylique
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

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

Aluminium-PVC/PVDC plaquettes thermoformées placées dans des boîtes en carton contenant 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 et 112 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

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

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

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

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

Date de première autorisation: 22 Avril 2013
Date du dernier renouvellement: 08 Janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Memantine LEK 20 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

Comprimés pelliculés rouge pâle, ovale avec une barre de cassure sur une face.

La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients adultes 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. 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.

Posologie

Adultes :

Posologie de titration

La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour, augmentée graduellement au cours des 4 premières semaines de traitement et atteignant 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 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 (Jour 22-28) :

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé à 20 mg par jour pour 7 jours.

Posologie d'entretien

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

Populations particulières

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. La prise d'Memantine LEK par des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Memantine LEK chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Memantine LEK est à usage oral.

La mémantine LEK doit être administrée une fois par jour, à la même heure chaque jour. 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 énumérés à la section 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 substances actives 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 », 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'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 (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « 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 à des médicaments antispasmodiques, 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 substances actives 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de la mémantine chez les femmes enceintes. 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, Memantine LEK 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 mémantine et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des effets indésirables pour mémantine 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 mémantine 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%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec mémantine et depuis sa commercialisation.

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 ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe d'organe de système	Fréquence	Réaction indésirable
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 ¹
	Fréquence indéterminée	Réactions psychotiques ²
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	Fréquent	Dyspnée

médiastinales		
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
	Peu fréquent	Vomissements
	Fréquence indéterminée	Pancréatite ²
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

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

² 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 réactions ont été rapportées chez des patients traités par mémantine.

Déclaration de réactions indésirables suspectées

La déclaration de réactions indésirables suspectées après autorisation du médicament est importante. Il permet un suivi continu du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration mentionné à l'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 une plasmaphérèse. 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.

Management

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 : Psychoanaleptiques: Autres médicaments de la 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-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 entretiens 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 μ 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.

Métabolisme

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-glutantan, 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 m² 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/pharmacodynamie

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 μ 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 événement 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

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Croscarmellose de sodium
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pellicule du comprimé

Alcool polyvinylique
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E 171)
Talc
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer 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

Aluminium-PVC/PVDC plaquettes thermoformées placées dans des boîtes en carton contenant 28, 30, 42, 56, 98 et 100 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

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

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

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008
EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010
EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

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

Date de première autorisation: 22 Avril 2013
Date du dernier renouvellement: 08 Janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <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 MARCHE**
- 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 des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament

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 de rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament figurent dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c, paragraphe 7, de la directive 2001/83 / CE et portail web sur les médicaments.

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

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

Sans objet

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Memantine LEK 10 mg comprimés pelliculés
chlorhydrate de mémantine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(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**

Comprimés pelliculés.
28 comprimés pelliculés.
30 comprimés pelliculés.
42 comprimés pelliculés.
50 comprimés pelliculés.
56 comprimés pelliculés.
60 comprimés pelliculés.
98 comprimés pelliculés.
100 comprimés pelliculés.
112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

EU/1/13/826 /001 28 comprimés pelliculés.
EU/1/13/826 /002 30 comprimés pelliculés.
EU/1/13/826 /003 42 comprimés pelliculés.
EU/1/13/826 /004 50 comprimés pelliculés.
EU/1/13/826 /005 56 comprimés pelliculés.
EU/1/13/826 /006 60 comprimés pelliculés.
EU/1/13/826 /012 98 comprimés pelliculés.
EU/1/13/826 /013 100 comprimés pelliculés.
EU/1/13/826 /014 112 comprimés pelliculés.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Memantine LEK 10 mg

17. IDENTIFICATEUR UNIQUE - CODE BARRE 2D

Code à barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFICATEUR UNIQUE - DONNÉES LISIBLES

PC:
SN:
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Memantine LEK 10 mg comprimés pelliculés
chlorhydrate de mémantine

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

Pharmathen S.A.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Memantine LEK 20 mg comprimés pelliculés
chlorhydrate de mémantine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(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**

Comprimé pelliculé.
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
42 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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 PÉREPTION**

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

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

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

EU/1/13/826 /007 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/826 /008 30 comprimés pelliculés
EU/1/13/826 /009 42 comprimés pelliculés
EU/1/13/826 /010 56 comprimés pelliculés
EU/1/13/826 /011 98 comprimés pelliculés
EU/1/13/826 /015 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Memantine LEK 20 mg

17. IDENTIFICATEUR UNIQUE - CODE BARRE 2D

Code à barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFICATEUR UNIQUE - DONNÉES LISIBLES

PC:
SN:
NN:

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Memantine LEK 20 mg comprimés pelliculés
chlorhydrate de mémantine

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

Pharmathen S.A.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Memantine LEK 10 mg comprimés pelliculés **Memantine LEK 20 mg comprimés pelliculés** chlorhydrate de mémantine

Veillez lire attentivement 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 la section 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Memantine LEK et dans quel cas est-il utilisé

Comment Memantine LEK agit-il

Memantine LEK contient la substance active chlorhydrate de mémantine.

Memantine LEK 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. Memantine LEK appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Memantine LEK agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

Dans quel cas Memantine LEK est-il utilisé

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Memantine LEK?

Ne prenez jamais Memantine LEK

- si vous êtes allergique 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 votre pharmacien avant de prendre Memantine LEK

- 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 de Memantine LEK 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 de Memantine LEK par des enfants et des adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Memantine LEK

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance.

En particulier, il est possible que les effets des médicaments suivants soient modifiés par la prise de Memantine LEK 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 Memantine LEK.

Memantine LEK avec de la nourriture et des boissons

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer fondamentalement 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 votre médecin 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 de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre 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 Memantine LEK 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 que Memantine LEK compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Memantine LEK contient sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Memantine LEK

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 Memantine LEK 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 comprimés à 10 mg
semaine 4 et au-delà	2 comprimés à 10 mg ou 1 comprimé à 20 mg une fois par jour

La dose initiale habituelle est la moitié d'un comprimé de 10mg une fois par jour (1x 5 mg) pendant la première semaine. Cette dose passe à un comprimé de 10mg une fois par jour (1x 10 mg) au cours de la deuxième semaine et à 1 comprimé de 10mg 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 (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

Memantine LEK 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 Memantine LEK tant que sa prise vous est bénéfique. Votre médecin doit évaluer régulièrement votre traitement.

Si vous avez pris plus de Memantine LEK que vous n'auriez dû

- En général, la prise d'une dose trop élevée de Memantine LEK 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 de Memantine LEK, contactez votre médecin ou demandez un avis médical, dans la mesure où il est possible que vous nécessitiez une attention médicale.

Si vous oubliez de prendre Memantine LEK

- Si vous avez oublié de prendre votre dose de Memantine LEK, 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 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 à 10 personnes) :

- 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 1 00) :

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

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 memantine.

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 à l'Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Memantine LEK

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte 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 Memantine LEK

- Le principe actif est le chlorhydrate de mémantine.
Chaque 10 mg comprimé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine.
Chaque 20 mg comprimé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16.62 mg de mémantine.
- Les autres composants sont:
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

10 mg:

Pellicule du comprimé : alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc et oxyde de fer jaune (E172)

20 mg:

Pellicule du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol 3350, oxyde de fer jaune (E 172) et oxyde de fer jaune et rouge (E 172)

Comment se présente Memantine LEK et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés 10 mg de Memantine LEK se présentent sous la forme de comprimés pelliculés jaune, ovale avec une barre de cassure, sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Les comprimés pelliculés 20 mg de Memantine LEK se présentent sous la forme de comprimés pelliculés rouge pâle, ovale avec une barre de cassure sur une face. La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

Les comprimés pelliculés 10 mg de Memantine LEK sont disponibles en plaquettes thermoformées PVC / PVDC-Aluminium de 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 et 112 comprimés.

Les comprimés pelliculés 20 mg de Memantine LEK sont disponibles en plaquettes thermoformées PVC / PVDC-Aluminium de 32, 30, 42, 56, 98 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

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

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

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

България

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti

Sandoz d.d. Estonia
Tel: + 372 6652405

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz
+33 1 49 64 48 21

Hrvatska

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

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel: + 356 21 343 270

Nederland

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

Norge

Sandoz A/S
Tlf: + 45 6395 1000

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Ce médicament n'est plus autorisé