

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés sont blancs à blanc cassé, de forme oblongue conique selon l'axe central, biconvexes, avec une ligne de section unique sur les deux faces.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de patients atteints d'une forme modérément sévère 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.

Adultes : la dose quotidienne maximale est de 20 mg. Pour réduire le risque d'effets secondaires, 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 : le traitement doit débuter à 5 mg par jour (un demi-comprimé le matin) durant la première semaine. La deuxième semaine, la dose passe à 10 mg par jour (un demi-comprimé deux fois par jour) et, la troisième semaine, une dose de 15 mg par jour est recommandée (un comprimé le matin et un demi-comprimé l'après-midi). À partir de la 4^e semaine, le traitement peut se poursuivre à la dose d'entretien recommandée, soit 20 mg par jour (un comprimé deux fois par jour).

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

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 (10 mg deux fois par jour), comme décrit ci-dessus.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans : la sécurité et l'efficacité de la mémantine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été démontrées.

Insuffisance rénale : chez les patients présentant une fonction rénale normale ou légèrement insuffisante (taux sérique de créatinine jusqu'à 130 $\mu\text{mol/l}$ maximum), aucune réduction de dose n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min/1,73 m^2), la dose quotidienne doit être réduite à 10 mg. Aucune donnée n'est disponible pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique : il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez des patients présentant une insuffisance hépatique (cf rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à tout autre excipient du produit.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Aucune donnée n'étant disponible pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min/1,73 m²), le traitement par mémantine n'est pas recommandé chez ces patients (cf rubrique 4.2).

D'après des considérations pharmacologiques et des cas individuels rapportés, la prudence est recommandée chez les patients épileptiques.

L'association aux antagonistes NMDA (N-méthyl-D-aspartate) 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) peuvent être plus fréquents ou plus prononcés (cf rubrique 4.5).

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (cf « 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 carnivore à un régime végétarien, ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut aussi s'élever par une acidose tubulaire rénale (ATR) ou une infection sévère des voies urinaires due à des bactéries de l'espèce *Proteus*.

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

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 tel que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine à des agents antispasmodiques, au dantrolène ou au baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits pourra peut-être être 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 (cf rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un possible risque de l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres médicaments tels que cimétidine, ranitidine, procaïnamide, 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 possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe par ailleurs un risque d'excrétion réduite d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute autre association en contenant.

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

4.6 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 (cf 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.

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

Une maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère a généralement un impact important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De plus, la mémantine peut modifier à tel point les facultés de réaction que les patients ambulatoires doivent être avertis de prendre des précautions particulières avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques qui ont inclut des cas de démence modérément sévère à sévère la fréquence globale des effets indésirables ne différait pas de celle observée sous placebo et, en général, ces effets indésirables étaient légers à modérément sévères.

Le tableau suivant donne une vue générale des effets indésirables les plus fréquents (> 4 % pour la mémantine et indépendamment du lien de cause à effet), qui ont été observés parmi la population étudiée (patients présentant une démence modérément sévère à sévère).

<i>Terme préféré (ART OMS)</i>	<i>Mémantine n=299</i>	<i>Placebo n=288</i>
<i>Agitation</i>	27 (9 %)	50 (17,4 %)
<i>Blessure</i>	20 (6,7 %)	20 (6,9 %)
<i>Incontinence urinaire</i>	17 (5,7 %)	21 (7,3 %)
<i>Diarrhée</i>	16 (5,4 %)	14 (4,9 %)
<i>Insomnie</i>	16 (5,4 %)	14 (4,9 %)
<i>Vertiges</i>	15 (5 %)	8 (2,8 %)
<i>Mal de tête</i>	15 (5 %)	9 (3,1 %)
<i>Hallucination</i>	15 (5 %)	6 (2,1 %)
<i>Chute</i>	14 (4,7 %)	14 (4,9 %)
<i>Constipation</i>	12 (4 %)	13 (4,5 %)
<i>Toux</i>	12 (4 %)	17 (5,9 %)

Les effets indésirables fréquents (1 à 10 % et plus fréquents qu'avec le placebo) étaient respectivement: hallucinations (2 % versus 0,7 %), confusion (1,3 % versus 0,3 %), vertiges (1,7 % versus 1 %), mal de tête (1,7 % versus 1,4 %) et fatigue (1 % versus 0,3 %).

Les effets indésirables peu fréquents (0,1 à 1 % et plus fréquents qu'avec le placebo) étaient : anxiété, hypertension (augmentation du tonus musculaire), vomissements, cystite et augmentation de la libido.

4.9 Surdosage

Dans un cas de surdosage suicidaire, le patient a survécu à la prise orale de 400 mg de mémantine, avec des effets sur le système nerveux central (agitation, psychose, hallucinations visuelles, état proconvulsif, somnolence, stupeur et perte de connaissance, notamment) qui se sont résolus sans séquelle permanente.

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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 potentiel-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle bloque les effets pathologiques de taux élevés de glutamate qui pourraient éventuellement aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

Études cliniques : un essai clinique portant sur une population de patients souffrant d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer (scores totaux MMSE : 3 à 14 au début de l'étude) a montré des effets bénéfiques d'un traitement par mémantine comparativement au placebo sur une période de traitement de 6 mois.

Cette étude randomisée multicentrique en double insu versus placebo a inclus au total 252 patients ambulatoires (33 % d'hommes, 67 % de femmes, âge moyen 76 ans). La posologie était de 10 mg de mémantine deux fois par jour. Les paramètres primaires d'efficacité incluaient une évaluation globale (à partir du *Clinicians Interview-Based Impression of Change (CIBIC-Plus)*) et une évaluation fonctionnelle (à partir des *Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADLsev)*). La cognition a été évaluée comme critère secondaire d'efficacité par la *Severe Impairment Battery (SIB)*. Les résultats dans ces domaines étaient en faveur de la mémantine par rapport au placebo (analyse des cas observés pour CIBIC-Plus : $p=0,025$; ADCS-ADLsev : $p=0,003$; SIB : $p=0,002$).

À 6 mois, le taux de répondeurs (la réponse était prospectivement définie comme une stabilisation ou une amélioration dans deux domaines indépendants) était de 29 % dans le groupe mémantine versus 10 % dans le groupe placebo ($p=0,0004$). Sur la base d'un triple critère (réponse définie comme une stabilisation ou une amélioration dans les trois domaines : cognition, domaine fonctionnel et domaine global), on a observé 11 % de répondeurs à la mémantine versus 6 % avec le placebo ($p=0,17$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Linéarité : les études chez des volontaires ont montré une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg.

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 µmol) 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 et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45 % de la mémantine est liée à des protéines du plasma.

Biotransformation : chez l'homme, environ 80 % de la dose sont présents 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 du cytochrome P 450 n'a été détecté *in vitro*.

Dans une étude avec administration par voie orale de ¹⁴C-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 conditions urinaires alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9 (cf rubrique 4.4). L'alcalinisation de l'urine peut résulter de modifications radicales du régime alimentaire, par exemple du passage d'un régime carnivore à un régime végétarien, ou de l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants.

Population spécifique de patients : chez les sujets volontaires âgés présentant une fonction rénale normale ou réduite (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 100 ml/min/1,73 m²), une corrélation significative a été observée entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale totale de la mémantine (cf rubrique 4.2).

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la mémantine n'a pas été étudié. Comme la mémantine n'est que faiblement métabolisée et qu'elle est métabolisée en des métabolites dénués d'activité antagoniste NMDA, des changements cliniquement significatifs de la pharmacocinétique ne sont pas attendus en cas d'insuffisance hépatiques légère à modérée.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie : avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) correspondent à la valeur k_i (k_i = constante d'inhibition) de la mémantine de 0,5 µmol dans le cortex frontal humain.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 au long cours, 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 ophtalmoscopiques 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 médicaments dotés de propriétés amphiphiliques cationiques.

Il existe peut-être un lien entre cette accumulation et la vacuolisation observée dans les poumons. Cet effet a uniquement été observé 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 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 maternellement 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 niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à ceux utilisés chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Talc
Stéarate de magnésium

Pellicule du comprimé :

Copolymère d'acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1:1)
Sulfate sodique de lauryle
Polysorbate 80
Talc
Triacétine
Émulsion de siméthicone

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

Plaquettes thermoformées contenant chacune 10, 14 ou 20 comprimés par film thermosoudé (Alu/PP).
Présentation sous forme de 28, 30, 50, 56, 100 ou 112 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9,
DK-2500 Valby
Danemark

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

EU/1/02/219/001
EU/1/02/219/002
EU/1/02/219/003
EU/1/02/219/007
EU/1/02/219/008
EU/1/02/219/009

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

15/05/2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg/g solution buvable en gouttes.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes.

La solution est transparente et incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de patients atteints d'une forme modérément sévère 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.

Adultes : la dose quotidienne maximale est de 20 mg. Pour réduire le risque d'effets secondaires, 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 : le traitement doit débuter à 5 mg par jour (10 gouttes le matin) durant la première semaine. La deuxième semaine, la dose passe à 10 mg par jour (10 gouttes deux fois par jour) et, la troisième semaine, une dose de 15 mg par jour est recommandée (20 gouttes le matin et 10 gouttes l'après-midi). À partir de la 4^e semaine, le traitement peut se poursuivre à la dose d'entretien recommandée, soit 20 mg par jour (20 gouttes deux fois par jour).

Les gouttes peuvent être prises pendant ou en dehors des repas.

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 (10 mg deux fois par jour), comme décrit ci-dessus.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans : la sécurité et l'efficacité de la mémantine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été démontrées.

Insuffisance rénale : chez les patients présentant une fonction rénale normale ou légèrement insuffisante (taux sérique de créatinine jusqu'à 130 $\mu\text{mol/l}$ maximum), aucune réduction de dose n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min/1,73 m^2), la dose quotidienne doit être réduite à 10 mg. Aucune donnée n'est disponible pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique : il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez des patients présentant une insuffisance hépatique (cf rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à tout autre excipient du produit.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Aucune donnée n'étant disponible pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min/1,73 m²), le traitement par mémantine n'est pas recommandé chez ces patients (cf rubrique 4.2).

D'après des considérations pharmacologiques et des cas individuels rapportés, la prudence est recommandée chez les patients épileptiques.

L'association aux 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) peuvent être plus fréquents ou plus prononcés (cf rubrique 4.5).

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (cf « 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 carnivore à un régime végétarien, ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut aussi s'élever par une acidose tubulaire rénale (ATR) ou une infection sévère des voies urinaires due à des bactéries de l'espèce *Proteus*.

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

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 tel que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine à des agents antispastiques, au dantrolène ou au baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits pourra peut-être être 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 dextrométhorphanne (cf rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un possible risque de l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres médicaments tels que cimétidine, ranitidine, procaïnamide, 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 possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe par ailleurs un risque d'excrétion réduite d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute autre association en contenant.

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

4.6 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 (cf 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.

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

Une maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère a généralement un impact important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De plus, la mémantine peut modifier à tel point les facultés de réaction que les patients ambulatoires doivent être avertis de prendre des précautions particulières avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques qui ont inclut des cas de démence modérément sévère à sévère la fréquence globale des effets indésirables ne différait pas de celle observée sous placebo et, en général, ces effets indésirables étaient légers à modérément sévères.

Le tableau suivant donne une vue générale des effets indésirables les plus fréquents (> 4 % pour la mémantine et indépendamment du lien de cause à effet), qui ont été observés parmi la population étudiée (patients présentant une démence modérément sévère à sévère).

<i>Terme préféré (ART OMS)</i>	<i>Mémantine n=299</i>	<i>Placebo n=288</i>
<i>Agitation</i>	27 (9 %)	50 (17,4 %)
<i>Blessure</i>	20 (6,7 %)	20 (6,9 %)
<i>Incontinence urinaire</i>	17 (5,7 %)	21 (7,3 %)
<i>Diarrhée</i>	16 (5,4 %)	14 (4,9 %)
<i>Insomnie</i>	16 (5,4 %)	14 (4,9 %)
<i>Vertiges</i>	15 (5 %)	8 (2,8 %)
<i>Céphalés</i>	15 (5 %)	9 (3,1 %)
<i>Hallucination</i>	15 (5 %)	6 (2,1 %)
<i>Chute</i>	14 (4,7 %)	14 (4,9 %)
<i>Constipation</i>	12 (4 %)	13 (4,5 %)
<i>Toux</i>	12 (4 %)	17 (5,9 %)

Les effets indésirables fréquents (1 à 10 % et plus fréquents qu'avec le placebo) étaient respectivement: hallucinations (2 % versus 0,7 %), confusion (1,3 % versus 0,3 %), vertiges (1,7 % versus 1 %), céphalés (1,7 % versus 1,4 %) et fatigue (1 % versus 0,3 %).

Les effets indésirables peu fréquents (0,1 à 1 % et plus fréquents qu'avec le placebo) étaient : anxiété, hypertension (augmentation du tonus musculaire), vomissements, cystite et augmentation de la libido.

4.9 Surdosage

Dans un cas de surdosage volontaire, le patient a survécu à la prise orale de 400 mg de mémantine, avec des effets sur le système nerveux central (agitation, psychose, hallucinations visuelles, état proconvulsif, somnolence, stupeur et perte de connaissance, notamment) qui se sont résolus sans séquelle permanente.

Le traitement d'un surdosage est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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 potentiel-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle bloque les effets pathologiques de taux élevés de glutamate qui pourraient éventuellement aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

Études cliniques : un essai clinique portant sur une population de patients souffrant d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer (scores totaux MMSE : 3 à 14 au début de l'étude) a montré des effets bénéfiques d'un traitement par mémantine comparativement au placebo sur une période de traitement de 6 mois.

Cette étude randomisée multicentrique en double insu versus placebo a inclus au total 252 patients ambulatoires (33 % d'hommes, 67 % de femmes, âge moyen 76 ans). La posologie était de 10 mg de mémantine deux fois par jour. Les paramètres primaires d'efficacité incluaient une évaluation globale (à partir du *Clinicians Interview-Based Impression of Change (CIBIC-Plus)*) et une évaluation fonctionnelle (à partir des *Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADLsev)*). La cognition a été évaluée comme critère secondaire d'efficacité par la *Severe Impairment Battery (SIB)*. Les résultats dans ces domaines étaient en faveur de la mémantine par rapport au placebo (analyse des cas observés pour CIBIC-Plus : $p=0,025$; ADCS-ADLsev : $p=0,003$; SIB : $p=0,002$).

À 6 mois, le taux de répondeurs (la réponse était prospectivement définie comme une stabilisation ou une amélioration dans deux domaines indépendants) était de 29 % dans le groupe mémantine versus 10 % dans le groupe placebo ($p=0,0004$). Sur la base d'un triple critère (réponse définie comme une stabilisation ou une amélioration dans les trois domaines : cognition, domaine fonctionnel et domaine global), on a observé 11 % de répondeurs à la mémantine versus 6 % avec le placebo ($p=0,17$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Linéarité : les études chez des volontaires ont montré une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg.

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 µmol) 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 et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45 % de la mémantine est liée à des protéines du plasma.

Métabolisme : chez l'homme, environ 80 % de la dose sont présents 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 ¹⁴C-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 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 d'un facteur de 7 à 9 (cf rubrique 4.4). L'alcalinisation de l'urine peut résulter de modifications radicales du régime alimentaire, par exemple du passage d'un régime carnivore à un régime végétarien, ou de l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants.

Populations particulières: chez les sujets volontaires âgés présentant une fonction rénale normale ou réduite (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 100 ml/min/1,73 m²), une corrélation significative a été observée entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale totale de la mémantine (cf rubrique 4.2).

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la mémantine n'a pas été étudié. Comme la mémantine n'est que faiblement métabolisée et qu'elle est métabolisée en des métabolites dénués d'activité antagoniste NMDA, des changements cliniquement significatifs de la pharmacocinétique ne sont pas attendus en cas d'insuffisance hépatiques légère à modérée.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie : avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) correspondent à la valeur k_i (k_i = constante d'inhibition) de la mémantine de 0,5 µmol dans le cortex frontal humain.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 au long cours, 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 médicaments dotés de propriétés amphiphiliques cationiques. Il existe peut-être un lien entre cette accumulation et la vacuolisation observée dans les poumons. Cet effet a uniquement été observé 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 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 niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à ceux utilisés chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbate de potassium
Sorbitol
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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre marron (classe hydrolytique III) avec compte-gouttes contenant 20, 50 ou 100 g de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9,
DK-2500 Valby
Danemark

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

EU/1/02/219/004-6

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

15/05/2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE