

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 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).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 183,13 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés sécables blancs de forme oblongue portant, de part et d'autre de la ligne de cassure, l'inscription « MT » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

#### Posologie

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.

#### *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 pelliculé à 10 mg (5 mg) par jour pendant 7 jours.

Semaine 2 (Jour 8 à 14):

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

Semaine 3 (Jour 15 à 21):

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

Semaine 4 et au-delà:

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

Posologie d'entretien

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

#### *Personnes âgées*

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (deux comprimés 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 Accord chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

#### *Enfants et adolescents*

Memantine Accord **n'est pas recommandé** chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de sécurité et d'efficacité.

#### Mode d'administration

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

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

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

#### Excipients

Memantine Accord contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine aux agents antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir également rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible de l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine et nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine pourraient également interagir 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 les CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine-monooxygénase, l'hydrolase époxyde ou la sulfatation.

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

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la mémantine chez la femme enceinte. 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, la mémantine 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 1 784 patients traités par la mémantine et 1 595 patients sous placebo, la fréquence globale des effets indésirables rapportés avec la 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 %).

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

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes d'organes 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).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections fongiques
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité au médicament
Affections psychiatriques	Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Somnolence Confusion Hallucinations <sup>1</sup> Réactions psychotiques <sup>2</sup>
Affections du système nerveux	Fréquent Fréquent Peu fréquent Très rare	Sensations vertigineuses Troubles de l'équilibre Troubles de la marche Convulsions
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent Peu fréquent	Hypertension Thrombose veineuse / thromboembolie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Constipation Vomissements Pancréatite <sup>2</sup>
Affections hépatobiliaires	Fréquent Fréquence indéterminée	Élévation des tests de fonction hépatique Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	Céphalée Fatigue

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

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

#### Description de certains effets indésirables

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **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, hallucinations et troubles de la marche) et/ou des troubles d'origine gastro-intestinale (vomissements et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu à la prise orale totale de 2 000 mg de mémantine et présenté des troubles du système nerveux central (10 jours de coma suivis d'une diplopie et d'une agitation). Le patient a reçu un traitement symptomatique et des plasmaphèreses. Le patient a guéri sans séquelles permanentes.

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

#### Traitement

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Aucun antidote spécifique en cas d'intoxication ou de surdosage n'est disponible. Des moyens de prise en charge habituels pour

éliminer la substance active tels que lavage gastrique, charbon activé (interruption d'un potentiel cycle entéro-hépatique), acidification des urines, diurèse forcée doivent être utilisés en fonction des besoins.

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments 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.

#### Études 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 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 (LCR) et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45 % de la mémantine est liée aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation

Chez l'homme, environ 80 % de la dose circulante est présente sous forme inchangée. Les principaux métabolites chez l'homme sont le N-3,5-diméthyl-gludantan, le mélange isomérique 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 <sup>14</sup>C-mémantine, 84 % de la dose en moyenne a été retrouvée dans les 20 jours, dont plus de 99 % par excrétion rénale.

### Élimination

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

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

### Linéarité

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

### Relation pharmacocinétique/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 µmol dans le cortex frontal humain.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé*

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium

*Pellicule du comprimé*

Hypromellose  
Polysorbate 80  
Macrogol 400  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes en PVC/PE/PVDC-aluminium.  
Présentations contenant 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 et 112 comprimés.

Memantine Accord 10 mg comprimés pelliculés sont également disponibles en plaquettes alvéolées perforées de doses unitaires en présentations contenant 14x1, 28x1, 56x1 ou 98x1 comprimés.

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
**Espagne**

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

EU/1/13/880/001  
EU/1/13/880/002  
EU/1/13/880/003  
EU/1/13/880/004  
EU/1/13/880/005  
EU/1/13/880/006  
EU/1/13/880/007  
EU/1/13/880/008  
EU/1/13/880/014  
EU/1/13/880/016  
EU/1/13/880/017  
EU/1/13/880/018  
EU/1/13/880/019

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

Date de première autorisation : 04-12-2013  
Date de dernier renouvellement : 3 août 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 du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 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).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 295,18 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés sécables rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue portant, de part et d'autre de la ligne de cassure, l'inscription « MT » sur une face et « 20 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

#### Posologie

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.

#### *Adultes*

##### Posologie de titration

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

##### Semaine 1 (Jour 1 à 7) :

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

##### Semaine 2 (Jour 8 à 14) :

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

Semaine 3 (Jour 15 à 21) :

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

Semaine 4 et au-delà :

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

Posologie d'entretien

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

*Personnes âgées*

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour, 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 de Memantine Accord par des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

*Enfants et adolescents*

Memantine Accord **n'est pas recommandé** chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de sécurité et d'efficacité.

Mode d'administration

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

### 4.3 Contre-indications

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

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

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

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

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (voir « Élimination », 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.

#### Excipients

Memantine Accord contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine à des agents antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir également rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible de l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine et nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine pourraient également interagir 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 les CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine-monooxygénase, l'hydrolase époxyde ou la sulfatation.

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

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la mémantine chez la femme enceinte. 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, la mémantine 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 1 784 patients traités par la mémantine et 1 595 patients sous placebo, la fréquence globale des effets indésirables rapportés avec la 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 %).

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

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes d'organes 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).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections fongiques
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité au médicament
Affections psychiatriques	Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Somnolence Confusion Hallucinations <sup>1</sup> Réactions psychotiques <sup>2</sup>
Affections du système nerveux	Fréquent Fréquent Peu fréquent Très rare	Sensations vertigineuses Troubles de l'équilibre Troubles de la marche Convulsions
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque

Affections vasculaires	Fréquent Peu fréquent	Hypertension Thrombose veineuse / thromboembolie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Constipation Vomissements Pancréatite <sup>2</sup>
Affections hépatobiliaires	Fréquent Fréquence indéterminée	Élévation des tests de fonction hépatique Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	Céphalée Fatigue

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

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

#### Description de certains effets indésirables

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **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, hallucinations et troubles de la marche) et / ou des troubles d'origine gastro-intestinale (vomissements et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu à la prise orale totale de 2 000 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.

## Traitement

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments 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.

## Études 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 entrevues sur le changement et les commentaires de l'aidant (*clinician's interview based impression of change*) (CIBIC-plus)  $p=0,025$  ; étude coopérative de la maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease assessment scale*) - activités de la vie quotidienne (*activities of daily living*) (ADCS-ADLsev) :  $p=0,003$  ; échelle d'évaluation de la cognition dans le cas de démence sévère (*severe impairment battery*) (SIB) :  $p=0,002$ ).

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

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

### *Distribution*

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

### *Biotransformation*

Chez l'homme, environ 80 % de la dose circulante est présente sous forme inchangée. Les principaux métabolites chez l'homme sont le N-3,5-diméthyl-gludantan, le mélange isomérique 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 une  $t_{1/2}$  terminale de 60 à 100 heures. Chez les volontaires présentant une fonction rénale normale, la clairance totale ( $Cl_{tot}$ ) s'élève à 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une partie de la clairance rénale totale se fait par sécrétion tubulaire.

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

### *Linéarité*

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

### *Relation pharmacocinétique/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  $\mu$ mol dans le cortex frontal humain.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

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

études à long terme, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau du comprimé*

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium

#### *Pellicule du comprimé*

Hypromellose  
Polysorbate 80  
Macrogol 400  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune et rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes en PVC/PE/PVDC-aluminium.  
Présentations contenant 14, 28, 30, 42, 50, 56 ou 98 comprimés.

Memantine Accord 20 mg comprimés pelliculés sont également disponibles en plaquettes alvéolées perforées de doses unitaires en présentations contenant 14x1, 28x1, 56x1 ou 98x1 comprimés.

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
**Espagne**

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

EU/1/13/880/009  
EU/1/13/880/010  
EU/1/13/880/011  
EU/1/13/880/012  
EU/1/13/880/015  
EU/1/13/880/020  
EU/1/13/880/021  
EU/1/13/880/022  
EU/1/13/880/023

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

Date de première autorisation : 04-12-2013  
Date de dernier renouvellement : 3 août 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 du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 5 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 15 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés

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

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de chlorhydrate de mémantine (équivalent à 4,15 mg de mémantine base). Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 73,80 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine (équivalent à 8,31 mg de mémantine base). Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 183,13 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de chlorhydrate de mémantine (équivalent à 12,46 mg de mémantine base). Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 221,39 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine (équivalent à 16,62 mg de mémantine base). Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 295,18 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés.

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

Les comprimés pelliculés à 10 mg sont des comprimés sécables blancs, de forme oblongue portant, de part et d'autre de la ligne de cassure, l'inscription « MT » sur une face et « 10 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

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

Les comprimés pelliculés à 20 mg sont des comprimés sécables rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue portant, de part et d'autre de la ligne de cassure, l'inscription « MT » sur une face et « 20 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

#### Posologie

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.

#### *Adultes*

##### Posologie de titration

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

##### Semaine 1 (Jour 1 à 7) :

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

##### Semaine 2 (Jour 8 à 14) :

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

##### Semaine 3 (Jour 15 à 21) :

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

##### Semaine 4 (Jour 22 à 28) :

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

##### Posologie d'entretien

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

#### *Personnes âgées*

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (un comprimé à 20 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. La prise de Memantine Accord par des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

#### *Enfants et adolescents*

Memantine Accord **n'est pas recommandé** chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de sécurité et d'efficacité.

## Mode d'administration

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (voir « Élimination », 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.

### Excipients

Memantine Accord contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

### **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 agents antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir également rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible de l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine et nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine pourraient également interagir 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 les CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine-monooxygénase, l'hydrolase époxyde ou la sulfatation.

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

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la mémantine chez la femme enceinte. 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, la mémantine 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 1 784 patients traités par la mémantine et 1 595 patients sous placebo, la fréquence globale des effets indésirables rapportés avec la 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 %).

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

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes d'organes 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).

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

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

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

#### Description de certains effets indésirables

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 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, hallucinations et troubles de la marche) et / ou des troubles d'origine gastro-intestinale (vomissements et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu à la prise orale totale de 2 000 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.

### Traitement

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments 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.

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

### Biotransformation

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

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

### Élimination

La mémantine est éliminée de manière monoexponentielle avec une  $t_{1/2}$  terminale 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  $\text{m}^2$  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  $\mu\text{mol}$  dans le cortex frontal humain.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium

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

Hypromellose  
Polysorbate 80  
Macrogol 400  
Dioxyde de titane (E171)

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

Oxyde de fer jaune et rouge (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes en PVC/PE/PVDC-aluminium.

Plaquettes thermoformées contenant 28 comprimés, dont 7 comprimés à 5 mg, 7 comprimés à 10 mg, 7 comprimés à 15 mg et 7 comprimés à 20 mg.

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

Pas d'exigences particulières.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
**Espagne**

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

EU/1/1/3/880/013

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

Date de première autorisation : 04-12-2013  
Date de dernier renouvellement : 3 août 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 du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

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

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

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Delorbis Pharmaceuticals Ltd  
17 Athinon Street  
Ergates Industrial Area  
Nicosia  
2643  
Chypre

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pologne

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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicaments 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 MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

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

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

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

### **De plus, un PGR actualisé doit être soumis:**

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**BOÎTE DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Une fois par jour.

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

Tenir hors de la vue et de la portée 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espagne

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

EU/1/13/880/001 28 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/002 30 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/003 42 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/004 50 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/005 56 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/006 98 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/007 100 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/008 112 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/014 14 comprimés pelliculés.

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

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

MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés

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

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

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

PC:  
SN:

NN:

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

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

Accord

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

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

**BOÎTE DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés.  
14 x 1 comprimés pelliculés.  
28 x 1 comprimés pelliculés.  
56 x 1 comprimés pelliculés.  
98 x 1 comprimés pelliculés.

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Une fois par jour.

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

Tenir hors de la vue et de la portée 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espagne

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

EU/1/13/880/016 14 x 1 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/017 28 x 1 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/018 56 x 1 comprimés pelliculés.  
EU/1/13/880/019 98 x 1 comprimés pelliculés.

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

Accord

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

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

**BOÎTE DES PLAQUETTES THERMOSOUDEES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés.  
14 comprimés pelliculés.  
28 comprimés pelliculés.  
42 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Une fois par jour

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

Tenir hors de la vue et de la portée 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espagne

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

EU/1/13/880/009 28 comprimés pelliculés  
EU/1/13/880/010 42 comprimés pelliculés  
EU/1/13/880/011 56 comprimés pelliculés  
EU/1/13/880/012 98 comprimés pelliculés  
EU/1/13/880/015 14 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

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

MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

Accord

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

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

**BOÎTE DES PLAQUETTES THERMOUSOUDÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés.  
14 x 1 comprimés pelliculés.  
28 x 1 comprimés pelliculés.  
56 x 1 comprimés pelliculés.  
98 x 1 comprimés pelliculés.

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Une fois par jour

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

Tenir hors de la vue et de la portée 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espagne

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

EU/1/13/880/020 14 x 1 comprimés pelliculés  
EU/1/13/880/021 28 x 1 comprimés pelliculés  
EU/1/13/880/022 56 x 1 comprimés pelliculés  
EU/1/13/880/023 98 x 1 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

Accord

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

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

### **BOÎTE DE 28 COMPRIMÉS – BOÎTE D'INITIATION DU TRAITEMENT – SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DE 4 SEMAINES**

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

MEMANTINE ACCORD 5 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 15 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

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

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

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

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

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

Contient du lactose.

Lire la notice pour plus d'informations.

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

Boîte d'initiation du traitement

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

7 comprimés de Memantine Accord à 5 mg

7 comprimés de Memantine Accord à 10 mg

7 comprimés de Memantine Accord à 15 mg

7 comprimés de Memantine Accord à 20 mg

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une fois par jour

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

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

Tenir hors de la vue et de la portée 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espagne

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

EU/1/13/880/013 28 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MEMANTINE ACCORD 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimés pelliculés.

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**BOÎTE INTÉRIEURE DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 5 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 15 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés

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

Chlorhydrate de mémantine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés de Memantine Accord à 5 mg  
7 comprimés pelliculés de Memantine Accord à 10 mg  
7 comprimés pelliculés de Memantine Accord à 15 mg  
7 comprimés pelliculés de Memantine Accord à 20 mg

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

Un comprimé par jour

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Semaine 1

Semaine 2

Semaine 3

Semaine 4

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

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

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEMANTINE ACCORD 5 mg, comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 15 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

Accord

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### MEMANTINE ACCORD 10 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 rubrique 4.

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

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

#### **1. Qu'est-ce que MEMANTINE ACCORD et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Comment Memantine Accord agit-il ?**

Memantine Accord contient la même substance active, le chlorhydrate de mémantine. **Memantine Accord** 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 Accord appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Memantine Accord agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

##### **Dans quel cas Memantine Accord est-il utilisé ?**

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

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

##### **Ne prenez jamais Memantine Accord**

- 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 pharmacien avant de prendre Memantine Accord

- si vous avez des antécédents 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 Accord 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), de kétamine (substance généralement utilisée comme anesthésique), de dextrométhorphan (généralement utilisé pour le traitement de la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Memantine Accord**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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

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

Si vous êtes admis(e) à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Memantine Accord.

### **Memantine Accord avec des aliments et 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 une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### *Grossesse*

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

#### *Allaitement*

Il est déconseillé aux femmes prenant Memantine Accord 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 Accord compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

### **Memantine Accord contient du lactose.**

Ce médicament contient du lactose. Si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous conseillera.

## **3. Comment prendre MEMANTINE ACCORD**

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

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

### Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale

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

### Administration

Memantine Accord 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 un peu d'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### Durée du traitement

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

### **Si vous avez pris plus de Memantine Accord que vous n'auriez dû**

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

### **Si vous oubliez de prendre Memantine Accord**

- Si vous avez oublié de prendre votre dose de Memantine Accord, 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 (affectant plus de 1 à 10 personnes sur 100) :*

- 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 (affectant 1 à 10 personnes sur 1 000) :*

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

*Très rare (affectant moins de 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 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 la mémantine.

### **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 Annexe V](#) (à compléter au niveau national). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver MEMANTINE ACCORD**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date d'expiration 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 Accord**

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

Les autres composants sont les suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, crospovidone et stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) ; hypromellose, polysorbate 80, macrogol 400 et dioxyde de titane (E171) (tous présents dans la pellicule du comprimé).

### **Qu'est-ce que Memantine Accord et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Memantine Accord se présentent sous la forme de comprimés pelliculés sécables blancs de forme oblongue portant, de part et d'autre de la ligne de cassure, l'inscription « MT » sur une face et « 10 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

Les comprimés pelliculés de Memantine Accord sont disponibles sous plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC-aluminium contenant 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 ou 112 comprimés. Memantine Accord comprimés pelliculés sont également disponibles en plaquettes alvéolées perforées de doses unitaires en présentations contenant 14x1, 28x1, 56x1 ou 98x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espagne  
**Fabricant**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area, 2643 Nicosia  
Chypre

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pologne

### **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 du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : Information de l'utilisateur

### MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés Chlorhydrate de mémantine

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

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

#### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que MEMANTINE ACCORD et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MEMANTINE ACCORD
3. Comment prendre MEMANTINE ACCORD
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver MEMANTINE ACCORD
6. Informations supplémentaires

#### 1. Qu'est-ce que MEMANTINE ACCORD et dans quel cas est-il utilisé

##### Comment Memantine Accord agit-il ?

Memantine Accord contient la même substance active, le chlorhydrate de mémantine  
Memantine Accord 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 Accord appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Memantine Accord agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

##### Dans quel cas Memantine Accord est-il utilisé ?

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

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MEMANTINE ACCORD

##### Ne prenez jamais Memantine Accord

- 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 pharmacien avant de prendre Memantine Accord

- si vous avez des antécédents 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 Accord 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), de kétamine (substance généralement utilisée comme anesthésique), de dextrométhorphan (généralement utilisé pour le traitement de la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Memantine Accord**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, il est possible que les effets des médicaments suivants soient modifiés par la prise de Memantine Accord 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(e) à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Memantine Accord.

### **Memantine Accord avec des aliments et 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 une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### *Grossesse*

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

#### *Allaitement*

Il est déconseillé aux femmes prenant Memantine Accord 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 Accord compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

## **Memantine Accord contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose. Si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous conseillera.

## **3. Comment prendre MEMANTINE ACCORD**

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 Accord pour les adultes et les personnes âgées est de 20 mg une fois par jour.

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

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

### Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale

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

### Administration

Memantine Accord 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 un peu d'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### Durée du traitement

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

### **Si vous avez pris plus de Memantine Accord que vous n'auriez dû**

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

## Si vous oubliez de prendre Memantine Accord

- Si vous avez oublié de prendre votre dose de Memantine Accord, 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 (affectant plus de 1 à 10 personnes sur 100) :*

- 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 (affectant 1 à 10 personnes sur 1 000) :*

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

*Très rare (affectant moins de 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 la mémantine.

## 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 Annexe V](#) (à compléter au niveau national). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver MEMANTINE ACCORD

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date d'expiration 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 Accord**

La substance active est le chlorhydrate de mémantine. Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine (équivalent à 16,62 mg de mémantine).

Les autres composants sont les suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, crospovidone et stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) ; hypromellose, polysorbate 80, macrogol 400, dioxyde de titane (E171) oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172) (tous présents dans la pellicule du comprimé).

### **Qu'est-ce que Memantine Accord et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Memantine Accord se présentent sous la forme de comprimés pelliculés rouge pâle à gris-rouge de forme oblongue portant, de part et d'autre de la ligne de cassure, l'inscription « MT » sur une face et « 20 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

Les comprimés pelliculés de Memantine Accord sont disponibles sous plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC-aluminium contenant chacune 14, 28, 42, 56 ou 98 comprimés. Memantine Accord comprimés pelliculés sont également disponibles en plaquettes alvéolées perforées de doses unitaires en présentations contenant 14x1, 28x1, 56x1 ou 98x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espagne

#### **Fabricant**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area, 2643 Nicosia  
Chypre

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Pologne

### **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 du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

MEMANTINE ACCORD 5 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 10 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 15 mg comprimés pelliculés  
MEMANTINE ACCORD 20 mg comprimés pelliculés  
Chlorhydrate de mémantine

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

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

### **Que contient cette notice**

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

#### **1. Qu'est-ce que MEMANTINE ACCORD et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Comment Memantine Accord agit-il ?**

Memantine Accord contient la même substance active, le chlorhydrate de mémantine. Memantine Accord 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 Accord appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Memantine Accord agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

##### **Dans quel cas Memantine Accord est-il utilisé ?**

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

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

##### **Ne prenez jamais Memantine Accord**

- 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 pharmacien avant de prendre Memantine Accord

- si vous avez des antécédents 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 Accord 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), de kétamine (substance généralement utilisée comme anesthésique), de dextrométhorphan (généralement utilisé pour le traitement de la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Memantine Accord**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, il est possible que les effets des médicaments suivants soient modifiés par la prise de Memantine Accord 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(e) à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Memantine Accord.

### **Memantine Accord avec des aliments et 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 une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

*Grossesse*

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

#### *Allaitement*

Il est déconseillé aux femmes prenant Memantine Accord 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 Accord compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

#### **Memantine Accord contient du lactose.**

Ce médicament contient du lactose. Si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous conseillera.

### **3. Comment prendre MEMANTINE ACCORD**

La boîte de Memantine Accord pour le traitement initial ne doit être utilisée que pour débiter le traitement par ce médicament.

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

#### Posologie

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

Semaine 1 (Jour 1 à 7)

Prenez un comprimé à 5 mg (comprimé blanc) une fois par jour pendant 7 jours.

Semaine 2 (Jour 8 à 14)

Prenez un comprimé à 10 mg (comprimé blanc sécable) une fois par jour pendant 7 jours.

Semaine 3 (Jour 15 à 21)

Prenez un comprimé à 15 mg (comprimé orange à gris-orange) une fois par jour pendant 7 jours.

Semaine 4 (Jour 22 à 28)

Prenez un comprimé à 20 mg (comprimé rouge pâle à gris-rouge sécable) une fois par jour pendant 7 jours.

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

#### Dose d'entretien

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

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

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

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

#### Administration

Memantine Accord 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 un peu d'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

#### Durée du traitement

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

#### **Si vous avez pris plus de Memantine Accord que vous n'auriez dû**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Memantine Accord**

- Si vous avez oublié de prendre votre dose de Memantine Accord, 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 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 (affectant plus de 1 à 10 personnes sur 100) :*

- 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 (affectant 1 à 10 personnes sur 1 000) :*

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

*Très rare (affectant moins de 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 la mémantine.

#### **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 [Annexe V](#) (à compléter au niveau national). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver MEMANTINE ACCORD**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date d'expiration 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 Accord**

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

Les autres composants sont les suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, crospovidone et stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) ; hypromellose, polysorbate 80, macrogol 400 et dioxyde de titane (E171) et, pour les comprimés pelliculés de Memantine Accord à 15 mg ou à 20 mg, oxyde de fer jaune et rouge (E172) (tous présents dans la pellicule du comprimé).

### **Qu'est-ce que Memantine Accord et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés à 5 mg sont des comprimés pelliculés blancs de forme oblongue portant l'inscription « MT » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés à 10 mg sont des comprimés pelliculés blancs sécables de forme oblongue portant, de part et d'autre de la ligne de cassure, l'inscription « MT » sur une face et « 10 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

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

Les comprimés pelliculés à 20 mg sont des comprimés pelliculés rouge pâle à gris-rouge de forme oblongue portant, de part et d'autre de la ligne de cassure, l'inscription « MT » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

La boîte de traitement initial contient 28 comprimés dans 4 plaquettes thermosoudées contenant respectivement 7 comprimés de Memantine Accord à 5 mg, 7 comprimés de Memantine Accord à 10 mg, 7 comprimés de Memantine Accord à 15 mg et 7 comprimés de Memantine Accord à 20 mg.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espagne

### **Fabricant**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd

17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area, 2643 Nicosia  
Chypre

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Pologne

**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 du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.