

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur.

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

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

Personnes âgées : sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (10 mg deux fois par jour), comme décrit ci-dessus.

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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

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

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

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (cf « Élimination », à la rubrique 5.2) peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Ces facteurs incluent des modifications radicales du régime alimentaire, par exemple le passage d'un régime carnivore à un régime végétarien, ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut aussi s'élever par une acidose tubulaire rénale (ATR) ou une infection sévère des voies urinaires due à des bactéries de l'espèce *Proteus*.

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

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

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

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tel que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine à des agents antispasmodiques, au dantrolène ou au baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits pourra peut-être être nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (cf rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un possible risque de l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres médicaments tels que cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine et nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine risquent également une interaction avec la mémantine aboutissant à une possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe par ailleurs un risque d'excrétion réduite d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute autre association en contenant.

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

4.6 Grossesse et allaitement

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

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

4.9 Surdosage

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

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments anti-démence, code ATC : N06DX01.

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

Élimination : la mémantine est éliminée de manière monoexponentielle avec un t_{1/2} terminal de 60 à 100 heures. Chez les volontaires présentant une fonction rénale normale, la clairance totale (Cl_{tot}) s'élève à 170 ml/min/1,73 m² et une partie de la clairance rénale totale se fait par sécrétion tubulaire.

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

Une phospholipidose dans les macrophages pulmonaires causée par l'accumulation de mémantine dans les lysosomes a été observée chez les rongeurs. Cet effet est connu pour d'autres médicaments dotés de propriétés amphiphiliques cationiques. Il existe peut-être un lien entre cette accumulation et

la vacuolisation observée dans les poumons. Cet effet a uniquement été observé à de fortes doses chez les rongeurs. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Talc
Stéarate de magnésium

Pellicule du comprimé :

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/02/219/001-3

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

15/05/2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE POUR 28 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice ci-jointe avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de 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

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

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

EU/1/02/219/xxx

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE POUR 30 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice ci-jointe avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de 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

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

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

EU/1/02/219/001

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE POUR 50 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

50 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice ci-jointe avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de 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

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

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

EU/1/02/219/002

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE POUR 56 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice ci-jointe avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de 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

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

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

EU/1/02/219/xxx

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE POUR 100 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice ci-jointe avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de 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

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

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

EU/1/02/219/003

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE POUR 112 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice ci-jointe avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de 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

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

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

EU/1/02/219/xxx

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

H. Lundbeck A/S

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}
Voir timbre en marge.

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}
Voir timbre en marge.

B. NOTICE

Ebixa®
Comprimés pelliculés 10 mg

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice :

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

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

La substance active est le chlorhydrate de mémantine.

Les autres composants sont lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, talc et stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) ; et copolymère d'acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1:1), sulfate sodique de lauryle, polysorbate 80, talc, triacétine et émulsion de siméthicone (tous présents dans la pellicule du comprimé).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché / Fabricant :

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

1. QU'EST-CE QUE EBIXA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Qu'est-ce que Ebixa :

Les comprimés d'Ebixa se présentent sous la forme de comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme oblongue, avec une ligne de section unique sur les deux faces. Chaque comprimé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine.

Les comprimés d'Ebixa sont disponibles sous forme de plaquettes thermoformées de 28, 30, 50, 56, 100 ou 112 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ebixa est utilisée pour :

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

La perte de la mémoire associée à la maladie d'Alzheimer est due à un trouble des signaux des messages envoyés au cerveau. Le cerveau contient des récepteurs NMDA qui interviennent dans la transmission des signaux nerveux jouant un rôle important dans les fonctions cognitives et la mémoire. Ebixa appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Ebixa agit sur ces récepteurs, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et de la mémoire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE EBIXA

Avant de prendre Ebixa, il est important que vous lisiez les rubriques suivantes et posiez toutes questions éventuelles à votre médecin. Votre auxiliaire de soins pourra vous fournir tous les détails qui vous intéressent.

Ne prenez jamais Ebixa :

- si vous êtes allergique au chlorhydrate de mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans les comprimés d'Ebixa répertoriés plus haut.

Faites attention :

- si vous avez des antécédents personnels de crises d'épilepsie ou de convulsions
- 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.

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

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale modérée, votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et adapter les doses de mémantine en conséquence. La prise de mémantine par des patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée.

L'utilisation associée d'amantadine, kétamine, dextrométhorphane et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

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

Aliments et boisson :

Vous devez informer votre médecin de tout changement substantiel récent ou éventuel de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien) 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) ou d'une infection sévère des voies urinaires, car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

Grossesse :

Demandez conseil à votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être. La prise de mémantine par la femme enceinte n'est pas recommandée.

Allaitement :

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

Prise d'autres médicaments :

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

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

- amantadine, kétamine, dextrométhorphan
- dantrolène, baclofène
- cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine
- hydrochlorothiazide (ou tout médicament en contenant)
- anticholinergiques (substances qui servent généralement à traiter les mouvements anormaux ou les crampes intestinales)
- anticonvulsivants (substances permettant d'empêcher et de soulager les crises d'épilepsie ou les convulsions)
- barbituriques (substances généralement utilisées pour induire le sommeil)
- L-dopa et agonistes dopaminergiques (substances telles que bromocriptine, par exemple)
- neuroleptiques (substances utilisées pour le traitement des troubles mentaux).

Si vous vous faites admettre à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Ebixa.

3. COMMENT PRENDRE EBIXA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Pour que votre médicament soit efficace, sa prise doit se faire régulièrement, tous les jours. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie :

La dose recommandée d'Ebixa pour les adultes et les personnes âgées est de 20 mg (2x 1 comprimé) par jour. Pour réduire le risque d'effets secondaires, cette posologie est atteinte progressivement, selon le schéma thérapeutique quotidien suivant :

	matin	après-midi ou soir
semaine 1	½ comprimé	aucun
semaine 2	½ comprimé	½ comprimé
semaine 3	1 comprimé	½ comprimé
semaine 4 et au-delà	1 comprimé	1 comprimé

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 la moitié d'un comprimé deux fois par jour (2x 5 mg) au cours de la deuxième semaine et à 1 comprimé (1x 10 mg) et un demi-comprimé (1x 5 mg) par jour pris en doses séparées au cours de la troisième semaine. À partir de la quatrième semaine, la dose habituelle est de 1 comprimé deux fois par jour (2x 10 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 spécifiques.

Administration :

Ebixa doit être administré par voie orale deux fois par jour (sauf la première semaine de traitement). Les comprimés s'avalent avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée du traitement :

Continuez à prendre Ebixa tant que sa prise vous est bénéfique et que vous ne ressentez aucun effet secondaire inacceptable. Votre médecin doit évaluer régulièrement votre traitement.

Si vous avez pris plus d'Ebixa que vous n'auriez dû :

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

Si vous oubliez de prendre Ebixa :

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Ebixa est susceptible d'avoir des effets indésirables.

En général, les effets indésirables observés sont d'intensité légère à modérée. Les plus fréquents (fréquence inférieure ou égale à 2 %) sont : hallucinations, confusion, vertiges, mal de tête et fatigue. Les effets indésirables moins fréquents sont : anxiété, hypertonie (augmentation du tonus musculaire), vomissements, infections de la vessie et augmentation de la libido.

Si vous avez eu des crises d'épilepsie, il existe un faible risque d'augmentation ou de survenue des crises par Ebixa.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EBIXA

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte et la plaquette thermoformée.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Avenue Molière 225
B-1050 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Avenue Molière 225
B-1050 Bruxelles/Brussel
Tél: +32 2 340 2828

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Dalbergstrøget 5
DK-2630 Taastrup
Tlf: +45 4371 4270

Nederland

Lundbeck B.V.
Postbus 12021
NL-1100 AA Amsterdam
Tel: +31 20 697 1901

Deutschland

Lundbeck GmbH & Co
Amsinckstrasse 57-61
D-20097 Hamburg
Tel: +49 40 23649-0

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 64
GR-151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ: +30 1 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Av. Diagonal, 605, 9-1a
E-08028 Barcelona
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SA
37 Avenue Pierre 1er de Serbie
F-75008 Paris
Tél: +33 1 5367 4200

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
14, Deansgrange Industrial Estate
Blackrock, County Dublin
IRL - Dublin
Tel: +353 1 289 9222

Ísland

Lundbeck A/S
Austurbakki hf
Köllunarklettsveg 2
IS-104 Reykjavik
Tel: +35 4563 4000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Via G. Fara 35
I-20124 Milan
Tel: +39 02 677 4171

Norge

H. Lundbeck AS Norway
Postboks 361
N-1326 Lysaker
Tlf: +47 6752 9070

Österreich

Lundbeck Arzneimittel GmbH
Brigittagasse 22-24
A-1201 Wien
Tel: +43 1 331 070

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Quinta da Fonte
Edifício Q54 – Dom José, Piso 1
P-2780-730 Paco d'Arcos
Tel: +351 21 00 45 900

Suomi/Finland

OY H. Lundbeck AB
Lemminkäsenkatu 14-18 B
FIN-20520 Turku (Åbo)
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Rundgången 30 B
Box 23
S-250 53 Helsingborg
Tel: +46 4225 4300

United Kingdom

Lundbeck Limited
Lundbeck House
Caldecotte Lake Business Park
Caldecotte
Milton Keynes MK7 8LF - UK
Tel: +44 1908 64 9966

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le xx/xx