

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-MEMANTINE

Comprimés de chlorhydrate de mémantine

10 mg

Norme reconnue

Antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : le 21 décembre 2015

Numéro de contrôle : 190639

NOM DU MÉDICAMENT

Pr MYLAN-MEMANTINE

Comprimés de chlorhydrate de mémantine

10 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Des chercheurs ont émis l'hypothèse voulant que l'activation soutenue des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du système nerveux central par le glutamate, acide aminé excitateur, contribue à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Il est émis comme principe que l'effet thérapeutique de la mémantine s'exerce par son action antagoniste non compétitive sur le récepteur NMDA avec une affinité faible à modérée (canaux ouverts) et que la mémantine se fixe préférentiellement aux canaux cationiques dépendant du récepteur NMDA. Elle bloque les effets de taux toniques anormalement élevés de glutamate qui pourraient entraîner une dysfonction neuronale. Il n'y a pas de données cliniques montrant que la mémantine prévient ou ralentit la neurodégénérescence, ni qu'elle modifie le cours du processus de démence sous-jacent chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La mémantine démontre une affinité faible à négligeable pour d'autres récepteurs (GABAergiques, benzodiazépiniques, dopaminergiques, adrénergiques, noradrénergiques, histaminergiques et glycinergiques) ou les canaux Ca^{2+} , Na^{+} ou K^{+} voltage-dépendants. En outre, elle n'affecte pas directement les récepteurs de l'acétylcholine ni la transmission cholinergique, lesquels sont impliqués dans les effets indésirables cholinomimétiques (par exemple, hyperacidité gastrique, nausées et vomissements) associés aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. La mémantine exerce des effets antagonistes sur le récepteur 5-HT₃ avec une puissance semblable à celle du récepteur NMDA.

Des études *in vitro* ont démontré que la mémantine n'affecte pas l'inhibition réversible de l'acétylcholinestérase par le donépézil ou la galantamine.

PHARMACOCINÉTIQUE

ABSORPTION

Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la mémantine est complètement absorbée et se caractérise par une biodisponibilité orale relative de 100 %. Après l'administration d'une dose unique par voie orale de 10 à 40 mg de mémantine, la concentration plasmatique maximale est atteinte dans un délai variant de 3 à 8 heures. Elle possède une demi-vie d'élimination terminale d'environ 60 à 80 heures, et la majeure partie de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Rien n'indique que la nourriture influe sur l'absorption de la mémantine.

Des études effectuées chez des volontaires ont mis en évidence une pharmacocinétique linéaire entre les doses de 10 et 40 mg. Une dose quotidienne de 20 mg de mémantine a permis d'atteindre des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre comprises entre 70 et 150 ng/mL (0,5 à 1 μ M), et on a noté d'importantes variations interindividuelles.

DISTRIBUTION

Le volume de distribution apparent de la mémantine est d'environ 9 à 11 L/kg. La mémantine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 45 %. Elle traverse rapidement la barrière hématoencéphalique, le ratio liquide céphalo-rachidien (LCR)/sérum étant d'environ 0,5.

MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

Lors d'une étude dans laquelle la ¹⁴C-mémantine était administrée par voie orale, on a récupéré en moyenne 84 % de la dose sur une période de 20 jours, dont plus de 99 % par excrétion rénale. La mémantine est peu métabolisée, la majeure partie (75 à 90 %) de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines; le reste de la dose est essentiellement biotransformé en trois métabolites polaires : le N-gludantan (conjugué), la mémantine 6-hydroxylée et la mémantine 1-nitroso-désaminée. Ces métabolites exercent une activité antagoniste minime sur le récepteur NMDA. Le cytochrome P450, système enzymatique hépatique, ne joue pas un rôle important dans le métabolisme de la mémantine.

Chez des volontaires dont la fonction rénale était normale, la clairance totale (Cl_{tot}) s'élevait à 170 mL/min/1,73 m². Une partie de la clairance rénale totale se fait par sécrétion tubulaire. Le processus d'excrétion 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 en présence d'urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9, et ainsi en augmenter les concentrations plasmatiques de la mémantine (voir MISES EN GARDE, Troubles génito-urinaires). L'alcalinisation des urines peut résulter d'un changement draconien de l'alimentation, comme le passage d'un régime carnivore à un régime végétarien ou encore, l'ingestion massive d'antiacides.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

PATIENTS ÂGÉS

La pharmacocinétique de la mémantine ne varie pas selon que le sujet est jeune ou âgé. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

La mémantine n'est que faiblement transformée en métabolites dénués d'activité antagoniste sur le récepteur NMDA, et elle est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins. Lors d'une étude dans laquelle on a évalué le profil pharmacocinétique de la mémantine chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B selon Child-Pugh), l'insuffisance hépatique modérée n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques de la mémantine après l'administration d'une dose unique de 20 mg par voie orale (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INSUFFISANCE RÉNALE

Chez des volontaires âgés ayant une fonction rénale normale ou réduite (clairance de la créatinine de 50 à ≤ 80 mL/min/1,73 m²), on a observé une corrélation significative entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale totale de la mémantine. Après l'administration d'une dose unique de 20 mg de mémantine par voie orale, l'exposition systémique chez les sujets âgés présentant une insuffisance rénale légère ou modérée était 14 % et 39 % plus marquée, respectivement, par comparaison à des sujets âgés ayant une fonction rénale normale (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ÉTUDES CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité croisée à dose unique a été menée auprès de 24 hommes et femmes en santé et à jeun dans le but d'établir la bioéquivalence entre Mylan-Memantine (chlorhydrate de mémantine comprimés) à 10 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Ebixa[®] (chlorhydrate de mémantine) à 10 mg les comprimés pelliculés (Lundbeck Canada, Inc.) et les résultats sont présentés ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Comprimés de chlorhydrate de mémantine (1 x 10 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre [†]	À l'étude*	Référence**	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	633,709 642,766 (17,2)	618,087 627,147 (16,1)	102,53	100,53-104,57
C _{max} (ng/mL)	14,157 14,414 (18,9)	13,502 13,743 (17,9)	104,85	101,32-108,51
T _{max} [§] (h)	6,52 (3,00 – 12,00)	7,00 (2,00 – 11,00)		

* Mylan-Memantine (chlorhydrate de mémantine comprimés) 10 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

** Ebixa (chlorhydrate de mémantine) en comprimés à 10 mg (Lundbeck Canada Inc.) acheté au Canada.

§ Exprimée en tant que valeur médiane (fourchette) seulement.

† En raison de la demi-vie d'élimination de la mémantine, et le temps d'échantillonnage utilisé dans le cadre de l'étude, les paramètres du T_{1/2} et de l'ASC₁ n'ont pu être estimés avec précision.

L'efficacité potentielle du chlorhydrate de mémantine dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère a été démontrée par les résultats de deux études cliniques randomisées d'une durée de 6 mois, à double insu et comparatives avec placebo. Ces deux études portaient sur des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. L'âge des patients qui ont participé aux études sur le chlorhydrate de mémantine – 76 ans en moyenne – variait entre 50 et 93 ans. Environ 66 % des patients étaient de sexe féminin. Les patientes participant aux essais cliniques devaient être âgées de 50 ans ou plus et être ménopausées depuis au moins 2 ans, ou avoir subi une stérilisation chirurgicale. Environ 91 % des sujets étaient de race blanche. Les données démographiques étaient semblables dans une troisième étude clinique randomisée, à double insu et comparative avec placebo de 6 mois réalisée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère : âge moyen de 78 ans; environ 71 % de sujets de sexe féminin; et environ 81 % de sujets de race blanche. Dans toutes les études, les patients randomisés de façon à recevoir du chlorhydrate de mémantine commençaient leur traitement à raison de 5 mg/jour, après quoi la dose était augmentée chaque semaine par paliers de 5 mg/jour, jusqu'à l'obtention d'une dose de 20 mg/jour (10 mg, 2 fois/jour).

Critères d'efficacité : Lors de chacune des études, l'efficacité du chlorhydrate de mémantine a été déterminée à l'aide d'outils validés pour l'évaluation de la démence modérée à sévère en fonction de deux paramètres. Le premier paramètre était une évaluation des activités de la vie quotidienne à l'aide d'une version modifiée de l'échelle ADCS-ADLsev (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*) (études 1 et 2). Le deuxième paramètre était soit une évaluation globale du changement par le clinicien (*Clinician's Interview Based Impression of Change with caregiver input* [étude 1]), soit une évaluation de la cognition (*Severe Impairment Battery* [étude 2]).

L'échelle ADCS-ADLsev (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*) permet de mesurer la capacité fonctionnelle du patient et repose sur un entretien avec un aidant qui connaît bien le comportement du patient. L'échelle ADCS-ADLsev modifiée comporte 19 items qui évaluent la capacité du patient à se nourrir, s'habiller, se laver, téléphoner, voyager, faire des courses et s'acquitter d'autres tâches ménagères, depuis le plus haut niveau de performance autonome jusqu'à une perte complète d'autonomie. Plus le score total sur l'échelle ADCS-ADLsev modifiée est faible, plus l'incapacité fonctionnelle est grande.

L'échelle SIB (*Severe Impairment Battery*) évalue certains éléments de la performance cognitive, dont l'attention, l'orientation, le langage, la mémoire, la capacité visuo-spatiale, la construction, la praxie et l'interaction sociale, et est sensible aux changements longitudinaux des fonctions cognitives chez des patients atteints de démence d'intensité modérée à sévère. Plus le score total sur l'échelle SIB est faible, plus le déclin cognitif est marqué.

La capacité du chlorhydrate de mémantine à exercer un effet clinique global a été déterminée à l'aide de l'échelle d'évaluation du changement fondée sur l'entrevue médicale (CIBIC-Plus/*Clinician's Interview Based Impression of Change*) qui porte sur quatre aspects : l'état général (état clinique global), la capacité fonctionnelle (y compris les activités de la vie quotidienne - AVQ), la fonction cognitive et le comportement. Le score sur l'échelle CIBIC-Plus représente l'évaluation d'un clinicien expérimenté à l'aide d'échelles validées et est fondé sur les observations de ce dernier lors d'un entretien avec le patient; à ces données s'ajoute l'information fournie par un aidant apte à bien décrire le comportement du patient pendant la période évaluée. Le score sur l'échelle CIBIC-Plus est déterminé à partir de sept catégories variant de 1 à 7, où 1 dénote une « amélioration marquée », 4, le « aucun changement » et 7, une « détérioration marquée ».

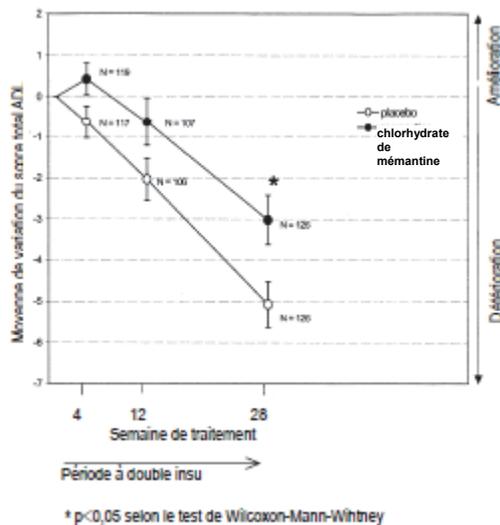
Les résultats des études cliniques selon l'analyse effectuée avec report en aval de la dernière observation (RADO) et selon l'analyse en intention de traiter (IT) sont résumés dans les lignes qui suivent. La population IT correspond à tous les patients qui ont été randomisés de façon à recevoir un traitement, peu importe lequel, et l'analyse avec RADO repose sur le principe voulant que la dernière observation sous traitement soit reportée au terme de l'étude dans les cas où le patient est incapable de participer à l'étude jusqu'à la fin.

Étude 1 (28 semaines)

L'étude 1 était une étude de 28 semaines dans laquelle 252 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère (diagnostic établi selon les critères du DSM-IV et du NINCDS-ADRDA, un score au mini-examen de l'état mental [MMSE] ≥ 3 et ≤ 14 et un stade de 5 ou 6 sur l'échelle GDS [*Global Deterioration Scale*]) ont reçu, après randomisation, du chlorhydrate de mémantine ou un placebo. Soixante-sept pour cent des patients sous placebo et 77 % des patients sous chlorhydrate de mémantine ont terminé l'étude. La variation moyenne du score ADCS-ADL_{sev} entre le début et la fin de l'étude (28 semaines – RADO) et le score CIBIC-Plus au terme de l'étude (semaine 28 – RADO) étaient les deux critères d'efficacité principaux.

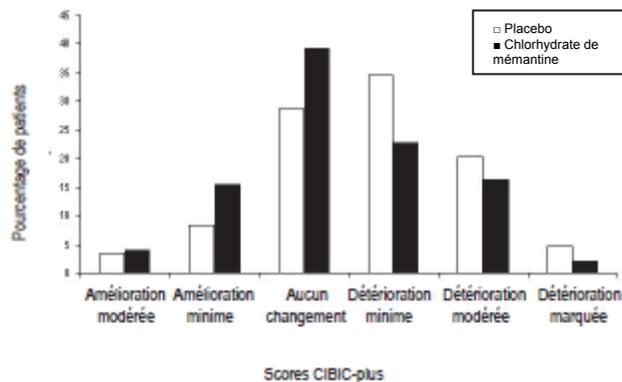
Au terme de l'étude (semaine 28 – RADO), la variation moyenne du score ADCS-ADL_{sev} par rapport au score initial était, sur le plan statistique, significativement moins marquée chez les patients sous chlorhydrate de mémantine que chez les patients sous placebo (différence de 2,1 unités [$p=0,022$]). (Figure 1).

Figure 1 : Évolution sur 28 semaines (RADO) de la variation du score ADCS-ADL_{sev} par rapport au score initial (population IT)



La Figure 2 illustre la distribution, en pourcentage, des scores CIBIC-Plus dans chaque groupe de traitement. Le score CIBIC-Plus moyen des patients sous chlorhydrate de mémantine était numériquement supérieur à celui du groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative (différence de 0,25 unité, $p = 0,06$).

Figure 2 : Distribution des scores CIBIC-Plus à la semaine 28 – RADO (population IT)



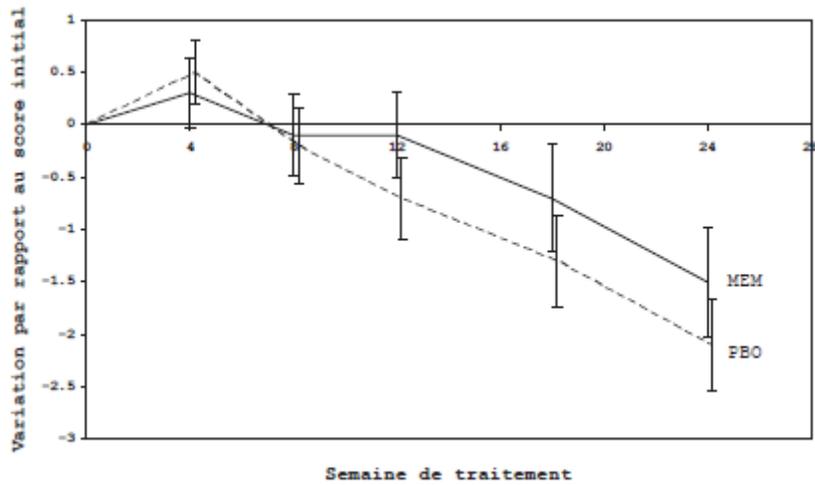
L'échelle SIB était un critère d'efficacité secondaire. Au terme de l'étude (semaine 28 – RADO), la différence moyenne entre les patients sous chlorhydrate de mémantine et les patients sous placebo quant à la variation du score sur l'échelle SIB par rapport au score initial était de 5,9 unités. Le déclin était moins marqué dans le groupe chlorhydrate de mémantine que dans le groupe placebo.

Étude 2 (24 semaines)

L'étude 2 était une étude de 24 semaines dans laquelle 350 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère (diagnostic établi selon les critères du NINCDS-ADRDA et un score au MMSE ≥ 5 et ≤ 14) étaient randomisés de façon à recevoir du chlorhydrate de mémantine ou un placebo. Soixante-treize pour cent des patients sous placebo et 75 % des patients sous chlorhydrate de mémantine ont terminé l'étude. Les deux critères d'efficacité principaux étaient la variation moyenne entre le début et la fin de l'étude (24 semaines - RADO) des scores ADCS-ADLsev et SIB. L'analyse principale de l'efficacité a révélé que la différence entre les groupes de traitement selon ces deux critères principaux n'était pas significative sur le plan statistique.

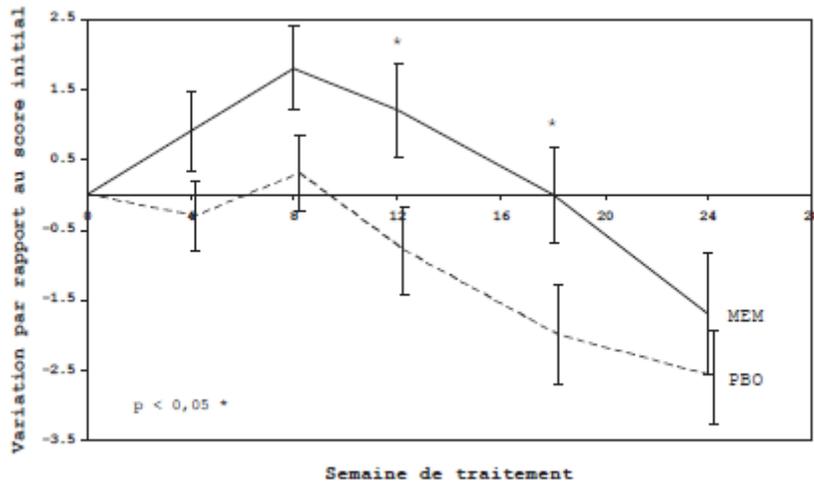
Au terme de l'étude (semaine 24 - RADO), la variation moyenne du score ADCS-ADLsev par rapport au score initial était numériquement moins marquée chez les patients sous chlorhydrate de mémantine que chez les patients sous placebo (différence de 0,7 unité [Figure 3]).

Figure 3 : Évolution sur 24 semaines (RADO) de la variation du score ADCS-ADLsev par rapport au score initial (population IT)



Au terme de l'étude (semaine 24 - RADO), la différence moyenne quant à la variation du score SIB était numériquement moins marquée dans le groupe chlorhydrate de mémantine que dans le groupe placebo (différence de 0,6 unité).

Figure 4 : Évolution sur 24 semaines (RADO) du score SIB par rapport au score initial (population en IT)



Une ré-analyse non paramétrique post hoc des données en fonction du critère principal d'efficacité a révélé qu'au terme de l'étude (semaine 24 - RADO), la différence moyenne quant à

la variation du score SIB était, sur le plan statistique, significativement moins marquée chez les patients sous chlorhydrate de mémantine que chez les patients sous placebo (p = 0,031).

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-MEMANTINE (chlorhydrate de mémantine) peut être utilisé en monothérapie ou comme adjuvant aux inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité modérée à sévère.

Le traitement par MYLAN-MEMANTINE ne devrait être amorcé que par un médecin ayant la formation nécessaire pour poser le diagnostic et commencer le traitement de la démence de type Alzheimer.

Dans le cadre d'une étude comparative avec placebo d'une durée de 28 semaines lors de laquelle le chlorhydrate de mémantine a été administré en monothérapie à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère, on a observé une stabilisation ou une détérioration moins importante des symptômes fonctionnels et cognitifs ainsi que de l'état global dans le groupe chlorhydrate de mémantine comparativement au groupe placebo.

Le chlorhydrate de mémantine n'a pas fait l'objet d'études cliniques comparatives de plus de 6 mois pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-MEMANTINE (chlorhydrate de mémantine) est contre-indiqué chez les patients ayant une sensibilité connue au chlorhydrate de mémantine ou à l'un des excipients utilisés dans la préparation.

MISES EN GARDE

TROUBLES NEUROLOGIQUES

Crises convulsives : Le chlorhydrate de mémantine n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients souffrant d'un trouble convulsif. Ces patients ont été exclus des études cliniques précédant la commercialisation du chlorhydrate de mémantine. Lors des études cliniques, on a signalé des crises convulsives chez 0,3 % des patients traités par le chlorhydrate de mémantine et chez 0,4 % des patients qui recevaient un placebo. Les convulsions peuvent être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Le rapport risques/bénéfices du traitement par la mémantine doit donc être évalué minutieusement chez les patients ayant des antécédents de trouble convulsif ou prédisposés à l'épilepsie.

TROUBLES GÉNITO-URINAIRES

Les facteurs qui augmentent le pH des urines peuvent diminuer l'élimination urinaire de la mémantine d'un facteur de 7 à 9, et ainsi en augmenter les concentrations plasmatiques (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Ces facteurs incluent un changement draconien de l'alimentation, comme le passage d'un régime carnivore à un régime végétarien ou l'ingestion massive d'antiacides (voir PRÉCAUTIONS, Médicaments alcalinisant les urines). Par ailleurs, le pH des urines peut aussi être élevé en présence d'une acidose tubulaire rénale ou d'une infection sévère des voies urinaires par des bactéries du genre *Proteus*.

TROUBLES CARDIOVASCULAIRES

Les patients qui avaient subi un infarctus du myocarde récemment, qui souffraient d'une insuffisance cardiaque non compensée (classe III ou IV selon la NYHA) ou dont l'hypertension artérielle n'était pas maîtrisée ont été exclus de la plupart des études cliniques. Cependant, les patients dont l'hypertension artérielle était maîtrisée (tension artérielle diastolique < 105 mmHg), qui présentaient un bloc de branche droit et qui portaient un stimulateur cardiaque ont été inclus. Bien que les troubles cardiovasculaires aient été peu fréquents lors des deux études cliniques chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère, on a observé dans ces études une incidence plus élevée d'hypertension, de douleur thoracique, de bradycardie et de défaillance cardiaque chez les patients traités par le chlorhydrate de mémantine en comparaison avec le traitement par placebo. La prudence est donc de mise lorsqu'un traitement par la mémantine est amorcé chez des patients souffrant de tels troubles.

PRÉCAUTIONS

TROUBLES OPHTALMIQUES

Dans le cadre d'une étude ouverte lors de laquelle du chlorhydrate de mémantine a été administré à 10 patients âgés à raison de 20 mg par jour pendant environ 48 mois, les concentrations de mémantine étaient environ 3 fois plus élevées dans le liquide lacrymal que dans le plasma, mais on n'a pas noté d'effets ophtalmiques. Lors d'une autre étude comparative avec placebo d'une durée de 6 mois, on n'a pas noté de différences majeures entre les traitements quant aux effets oculaires, si ce n'est l'aggravation d'une affection de la cornée chez un nombre légèrement plus élevé de patients dans le groupe chlorhydrate de mémantine que dans le groupe placebo (5,4 % pour la mémantine vs 3,3 % pour le placebo). Lors d'une étude de toxicité de la mémantine administrée chez le rat en doses multiples, on a noté des changements histopathologiques de la cornée et du cristallin. Il est donc recommandé de surveiller l'état des yeux du patient à intervalles réguliers.

ADMINISTRATION CONCOMITANTE AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Composés dont la structure chimique s'apparente à celle des antagonistes des récepteurs Nméthyl-D-aspartate (NMDA) : Puisque ces composés agissent sur le même système de

récepteurs que la mémantine, des effets indésirables (principalement liés au SNC) peuvent être plus fréquents ou prononcés. Des cas de psychose pharmacotoxique sont documentés dans la littérature concernant deux patients atteints de la maladie de Parkinson qui recevaient de façon concomitante la mémantine, l'amantadine, la L-dopa et le terguride (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Autres agents). L'administration concomitante de chlorhydrate de mémantine et d'autres composés dont la structure chimique est apparentée à celle des antagonistes des récepteurs NMDA, comme l'amantadine, la kétamine ou le dextrométhorphan, n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique et n'est donc pas recommandée.

CONDITIONS ALCALINISANT LES URINES

La clairance de la mémantine est réduite d'environ 80 % en présence d'urines alcalines à un pH de 8. L'alcalinisation des urines peut donc résulter en une accumulation du médicament et possiblement en une augmentation de la fréquence des effets indésirables. Le pH urinaire est modifié par l'alimentation, les médicaments (p. ex., inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, bicarbonate de sodium) ou l'état clinique du patient (p. ex. une acidose tubulaire rénale ou une infection sévère des voies urinaires). Conséquemment, la mémantine doit être utilisée avec prudence dans ces conditions (voir PHARMACOCINÉTIQUE et MISES EN GARDE).

POPULATIONS PARTICULIÈRES

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Le chlorhydrate de mémantine subit un métabolisme hépatique minime et est excrété principalement sous forme inchangée par les reins. Les paramètres pharmacocinétiques de la mémantine ont été étudiés en présence d'une insuffisance hépatique modérée (voir PHARMACOCINÉTIQUE). Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B selon Child-Pugh), aucun ajustement posologique n'est requis. À ce jour, on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de la mémantine en présence d'une insuffisance hépatique sévère. L'administration de MYLAN-MEMANTINE est donc déconseillée en présence d'une insuffisance hépatique sévère.

INSUFFISANCE RÉNALE

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min), aucun ajustement posologique n'est requis. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min), la dose doit être de 10 mg/jour. Si la réponse clinique le justifie, pour autant que la dose soit bien tolérée après au moins 7 jours de traitement, la dose peut être portée à 20 mg/jour selon les modalités habituelles d'ajustement. En présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), la dose doit être de 10 mg/jour (voir PHARMACOCINÉTIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ADMINISTRATION AUX PATIENTS ÂGÉS DE 85 ANS OU PLUS

Lors des études cliniques comparatives avec placebo, un total de 40 patients âgés de 85 ans ou plus ont reçu des doses de 20 mg de mémantine par jour. Il existe peu de données concernant le chlorhydrate de mémantine chez ce groupe de patients.

ADMINISTRATION AUX PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES CONCOMITANTES GRAVES

On dispose de peu de données concernant l'innocuité du traitement par la mémantine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère et d'une maladie concomitante grave ou importante puisque ces patients ont été exclus des essais cliniques. L'utilisation du chlorhydrate de mémantine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui présentent aussi d'autres maladies chroniques fréquentes chez les personnes âgées ne devrait être envisagée qu'après une évaluation soignée des risques et des avantages possibles du traitement. On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on augmente les doses du médicament chez ce groupe de patients.

GROSSESSE

L'administration de la mémantine par voie orale 1 fois par jour à des rates gravides pendant l'organogenèse a entraîné une légère toxicité maternelle à des doses de 6 à 18 mg/kg/jour (3 à 9 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] en mg/m²); cependant, la mémantine n'a pas été tératogène jusqu'à la dose de 18 mg/kg/jour (9 fois la DMRH en mg/m²), la plus forte dose évaluée. Lors d'une étude sur la reproduction et la fertilité chez le rat, on a observé un ralentissement de la croissance et un retard du développement à 18 mg/kg/jour (9 fois la DMRH en mg/m²).

La mémantine a été administrée par voie orale à raison de 0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour à des lapines gravides pendant l'organogenèse. À la dose de 30 mg/kg/jour (30 fois la DMRH en mg/m²), on a observé une toxicité maternelle et une légère augmentation des pertes d'embryons après la nidation. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les lapines qui ont reçu la mémantine à raison de 30 mg/kg/jour (30 fois la DMRH en mg/m²). La dose sans effet observable pour la mère et le fœtus était de 10 mg/kg/jour (10 fois la DMRH en mg/m²).

Lors d'une étude de péri- et de postnatalité, la mémantine a été administrée par voie orale à des rates à raison d'un maximum de 18 mg/kg/jour (9 fois la DMRH en mg/m²). À une dose de 18 mg/kg/jour, on a observé une réduction du poids corporel des nouveau-nés, mais aucun effet sur la croissance et le développement de la descendance n'a été noté. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet défavorable de la mémantine sur le travail et la mise bas.

La mémantine n'a fait l'objet d'aucune étude appropriée et bien contrôlée chez la femme enceinte afin d'établir l'utilisation sans risque du chlorhydrate de mémantine dans cette population. Par conséquent, MYLAN-MEMANTINE ne doit pas être utilisé chez des femmes en âge de

procréer, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

ALLAITEMENT

On ignore si la mémantine passe dans le lait maternel chez l'humain. En conséquence, MYLAN-MEMANTINE ne doit pas être administré à une mère qui allaite.

ENFANTS ET ADOLESCENTS

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de mémantine dans le traitement de maladies chez l'enfant, quelles qu'elles soient, n'ont pas été établies. Par conséquent, MYLAN-MEMANTINE n'est pas recommandé chez l'enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Composés dont la structure chimique s'apparente à celle des antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) : l'administration concomitante de chlorhydrate de mémantine et d'autres composés dont la structure chimique s'apparente à celle des antagonistes des récepteurs NMDA, comme l'amantadine, la kétamine ou le dextrométhorphan, n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique et n'est donc pas recommandée (voir PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec d'autres médicaments).

Effets du chlorhydrate de mémantine sur les substrats des enzymes microsomales : Des études *in vitro* réalisées avec les substrats des enzymes du CYP450 (marqueurs de l'activité de CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) ont démontré une inhibition minimale de ces enzymes par la mémantine. On ne s'attend donc à aucune interaction pharmacocinétique avec les médicaments métabolisés par ces enzymes.

Effets des inhibiteurs et/ou des substrats des enzymes microsomales sur le chlorhydrate de mémantine : La mémantine étant principalement éliminée par le rein, les médicaments qui sont des substrats et/ou des inhibiteurs du système CYP450 ne devraient pas perturber le métabolisme de la mémantine.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) : Des études *in vitro* ont révélé que la mémantine ne perturbe pas l'inhibition réversible de l'acétylcholinestérase par le donépézil ou la galantamine.

Médicaments éliminés par des mécanismes rénaux : L'administration concomitante de médicaments utilisant le même système rénal de transport des cations que la mémantine, comme la cimétidine, la ranitidine, la quinidine, l'hydrochlorothiazide, le triamtérène et la nicotine, pourrait altérer les taux plasmatiques de chacun de ces médicaments. L'administration concomitante de chlorhydrate de mémantine et de l'association hydrochlorothiazide/triamtérène n'a pas modifié la biodisponibilité de la mémantine ni celle du triamtérène, mais la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide a diminué de 20 %. Le profil pharmacocinétique de la

mémantine est similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs, ce qui laisse supposer que la nicotine ne perturbe par l'élimination de la mémantine. On doit envisager la possibilité d'une dysfonction rénale chez les patients âgés lorsqu'on administre la mémantine en concomitance avec d'autres médicaments éliminés par voie rénale (voir PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Médicaments à forte fixation protéique : Comme la mémantine est un médicament qui se fixe faiblement aux protéines plasmatiques (45 %), les interactions avec des médicaments à forte fixation protéique comme la warfarine et la digoxine sont improbables.

Anticoagulants oraux : La pharmacovigilance postcommercialisation a mis en évidence des cas isolés d'élévation du ratio normalisé international (INR) chez des patients recevant simultanément de la mémantine et de la warfarine. Bien qu'aucun lien causal n'ait été établi, une surveillance étroite du temps de prothrombine ou de l'INR est recommandée chez les patients qui reçoivent simultanément de la mémantine et des anticoagulants oraux.

Antihyperglycémiants : Chez de jeunes adultes sains (n=21, âge de 19 à 35 ans), l'administration concomitante d'une dose unique de 20 mg de mémantine par voie orale en présence de concentrations de glyburide/metformine (1,25 mg de glyburide/250 mg de metformine) à l'état d'équilibre n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques de la mémantine, du glyburide ou de la metformine. Lorsqu'on administre de la mémantine et de la metformine en concomitance, on doit garder à l'esprit que la metformine et la mémantine sont excrétées par voie rénale et que les patients âgés peuvent présenter une dysfonction rénale (voir PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Autres agents : Comme les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être potentialisés sous l'effet d'un traitement concomitant par MYLAN-MEMANTINE (chlorhydrate de mémantine), il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de ces autres médicaments.

CANCÉROGÈNESE, MUTAGENÈSE ET ATTEINTE DE LA FÉCONDITÉ

La mémantine ne s'est pas révélé cancérogène lors d'une étude de 113 semaines chez la souris, peu importe le sexe, à raison de 40 mg/kg/jour (10 fois la DMRH en mg/m²). Elle ne s'est pas révélée cancérogène non plus lors d'une étude de 128 semaines chez le rat à raison de 40 mg/kg/jour pendant 71 semaines, puis de 20 mg/kg/jour (19 et 10 fois la DMRH en mg/m²).

La mémantine ne s'est pas révélée mutagène ni clastogène lors de tests de mutation génique (essais *in vitro* sur cellules bactériennes et mammaliennes) ou de test clastogéniques (essais *in vitro* sur cellules humaines lymphocytaires et essais *in vivo* sur la moelle osseuse chez la souris).

La mémantine administrée par voie orale à des rats à raison d'une dose maximale de 18 mg/kg/jour (9 fois la DMRH en mg/m²) pendant la période d'accouplement, de gestation et d'allaitement chez les femelles et pendant les 60 jours précédant l'accouplement chez les mâles n'a pas altéré la fertilité et la capacité de reproduction des animaux.

EFFETS INDÉSIRABLES

En tout, 916 patients ont reçu la mémantine dans le cadre d'études à double insu et comparatives avec placebo sur la démence. De ces patients, 726 (79 %) ont participé aux études jusqu'à la fin. Les patients ont reçu la mémantine pendant une moyenne de 148,5 jours. Environ 61 % des patients ont reçu la mémantine pendant au moins 24 semaines.

Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement : Lors d'études comparatives avec placebo au cours desquelles des patients souffrant de démence ont reçu des doses de chlorhydrate de mémantine pouvant atteindre 20 mg/jour, 11,1 % (102/916) des patients traités par le chlorhydrate de mémantine ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Chez les patients qui recevaient un placebo, le taux d'abandon se chiffrait à 11,6 % (109/893). L'effet indésirable qui a entraîné le plus d'abandons était l'agitation, sa fréquence étant de 1,0 % chez les patients recevant la mémantine comparativement à 1,8 % chez les patients du groupe placebo. Aucun des autres effets indésirables ayant entraîné un abandon ne répondait aux critères des effets indésirables les plus fréquents, ceux-ci se définissant par une fréquence d'au moins 2 % et deux fois supérieure à la fréquence observée dans le groupe placebo.

Effets indésirables signalés dans les études comparatives avec placebo sur la démence : Le Tableau 1 énumère les signes et les symptômes qui ont été signalés pendant le traitement chez au moins 2 % des patients participant à des études comparatives avec placebo sur la démence et dont la fréquence était plus élevée chez les patients recevant du chlorhydrate de mémantine que chez les patients recevant le placebo. Le médecin qui prescrit ce médicament doit savoir que ces statistiques ne peuvent pas servir à prédire l'incidence des effets indésirables dans la pratique clinique habituelle, car les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux qui prévalent dans les études cliniques. De même, on ne peut pas comparer les fréquences citées avec les statistiques découlant d'autres études cliniques portant sur des utilisations ou des traitements différents et relevant d'investigateurs différents. Néanmoins, les statistiques présentées peuvent aider le médecin prescripteur à évaluer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets indésirables au sein de la population étudiée.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés lors des études cliniques comparatives chez au moins 2 % des patients recevant du chlorhydrate de mémantine et dont la fréquence était supérieure à celle que l'on a enregistrée dans le groupe placebo

Appareil/Système Effet indésirable	Placebo (n = 893) %	Chlorhydrate de mémantine (n = 916) %
Organisme entier		
Douleurs	0,8	2,0
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	1,9	2,6
Systèmes nerveux central et		

Appareil/Système Effet indésirable	Placebo (n = 893) %	Chlorhydrate de mémantine (n = 916) %
périphérique		
Étourdissements	3,7	5,5
Céphalées	2,9	4,5
Appareil digestif		
Constipation	2,8	4,8
Diarrhée	2,8	3,4
Nausées	1,8	2,3
Vomissements	1,7	2,3
Appareil locomoteur		
Dorsalgies	1,9	2,2
Troubles psychiatriques		
Anxiété	0,7	2,1
Confusion	4,3	4,6
Hallucinations	1,0	2,1
Somnolence	1,8	2,3
Appareil respiratoire		
Toux	3,2	3,4

Les autres effets indésirables qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par le chlorhydrate de mémantine, mais dont la fréquence était égale ou inférieure à celle du groupe placebo étaient les suivants : agitation, arthralgies, bronchite, cataractes, dépression, chutes, démarche anormale, automutilation, symptômes pseudogrippaux, insomnie, incontinence urinaire et infection urinaire.

Modification des signes vitaux : On a comparé les groupes traités par le chlorhydrate de mémantine et un placebo sur les plans suivants : (1) variation moyenne des signes vitaux par rapport aux valeurs initiales (pouls, tension artérielle systolique et diastolique); et (2) pourcentage de patients répondant aux critères d'une variation de ces variables possiblement significative sur le plan clinique entre le début et la fin de l'étude. Ces analyses n'ont révélé aucune variation cliniquement importante des signes vitaux associée au traitement par le chlorhydrate de mémantine.

Variation des constantes biologiques : On a comparé les groupes traités par le chlorhydrate de mémantine et un placebo sur les plans suivants : (1) variation moyenne de divers paramètres sériques, de l'hémogramme et de l'analyse d'urines par rapport aux valeurs initiales; et (2) pourcentage de patients répondant aux critères d'une variation de ces variables possiblement significative sur le plan clinique entre le début et la fin de l'étude. Ces analyses n'ont révélé aucune variation cliniquement importante des constantes biologiques associée au traitement par le chlorhydrate de mémantine.

Modification de l'ECG : On a comparé les groupes traités par le chlorhydrate de mémantine

aux groupes traités par un placebo sur les plans suivants : (1) variation moyenne de divers paramètres de l'ECG par rapport aux valeurs initiales; et (2) incidence de patients répondant aux critères d'une variation de ces paramètres possiblement significative sur le plan clinique par rapport aux valeurs initiales. Ces analyses n'ont révélé aucune variation cliniquement importante des paramètres de l'ECG associée au traitement par le chlorhydrate de mémantine.

Autres effets indésirables observés pendant les études cliniques

Le chlorhydrate de mémantine a été administré à environ 1 333 patients souffrant de démence, dont plus de 1 200 ont reçu la dose maximale recommandée de 20 mg/jour. Environ 830 patients ont reçu du chlorhydrate de mémantine pendant au moins 6 mois, tandis que 387 patients ont été traités pendant environ 1 an ou plus.

Tous les effets indésirables qui ont été signalés chez au moins deux patients sont inclus, sauf ceux qui sont déjà énumérés dans les Tableaux 1 et 2, ceux qui ont été décrits dans des termes de l'OMS trop généraux pour être révélateurs et ceux qui n'étaient probablement pas causés par le médicament. Sont également inclus, les effets indésirables signalés dans l'étude comparative avec placebo réalisée chez des patients qui avaient été traités par le donépézil avant de recevoir le traitement par le chlorhydrate de mémantine. Les événements sont classés par système ou appareil en fonction des critères suivants : *fréquents* – effets indésirables qui sont survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100; *non fréquents* – effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1000. Ces effets indésirables ne sont pas nécessairement liés au traitement par le chlorhydrate de mémantine et, dans la plupart des cas, leur fréquence était semblable à celle du groupe placebo dans les études comparatives.

Système nerveux autonome : *Non fréquents* : hyperhidrose, sécheresse de la bouche.

Organisme entier : *Fréquents* : asthénie, fatigue, œdème, douleurs aux jambes, malaises, septicémie, syncope. *Non fréquents* : abcès, réaction allergique, allergie, douleurs thoraciques précordiales, suffocation, aggravation de la maladie, augmentation de la vitesse de sédimentation, bouffées vasomotrices, hernie sans autre précision, bouffées de chaleur, hypothermie, infection, mycose, infection virale, candidose, œdème périphérique, pâleur, frissons, mort subite.

Appareil cardiovasculaire : *Fréquents* : angine de poitrine, bradycardie, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque gauche, souffle cardiaque, œdème. *Non fréquents* : anévrisme, arythmie, arrêt cardiaque, embolie pulmonaire, fibrillation auriculaire, bloc cardiaque, trouble cardiaque, aggravation de l'hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, infarctus du myocarde, palpitations, phlébite, œdème pulmonaire, tachycardie, thrombophlébite, thrombophlébite profonde, trouble vasculaire.

Système nerveux central et périphérique : *Fréquents* : aphasie, ataxie, trouble vasculaire cérébral, hypokinésie, ischémies cérébrales transitoires, vertiges. *Non fréquents* : absences,

hémorragie cérébrale, coma, convulsions, difficulté de coordination, trouble extrapyramidal, hémiparésie, hémiplégie, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, contractions musculaires involontaires, névralgies, neuropathies, paralysie, paresthésies, ptose, trouble de l'élocution, stupeur, tremblements.

Appareil digestif : *Fréquents* : douleurs abdominales, dyspepsie, incontinence fécale, hémorroïdes, trouble dentaire. *Non fréquents* : diverticulite, dysphagie, ulcère œsophagien, œsophagite, flatulence, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, trouble digestif sans autre précision, hémorragie digestive, gingivite, hémorragie rectale, méléna, inflammation des muqueuses sans autre précision, œsophagite, altération de la salive, ptyalisme, stomatite ulcéralive, douleur dentaire, carie dentaire.

Troubles de l'hématopoïèse et du système lymphatique : *Fréquents* : purpura. *Non fréquents* : épistaxis, hématome, leucocytose, leucopénie, polycythémie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : *Fréquents* : hyperglycémie, hypernatrémie, hypokaliémie, élévation du taux de phosphatases alcalines, perte pondérale. *Non fréquents* : bilirubinémie, élévation du taux d'azote uréique du sang (BUN), déshydratation, diabète, aggravation du diabète, élévation du taux de gamma-GT, goutte, élévation des taux d'enzymes hépatiques, dysfonction hépatique, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hyperuricémie, hyponatrémie, élévation du taux d'azote non protéique, polydipsie, élévation du taux d'AST, élévation du taux d'ALT, soif.

Appareil locomoteur : *Fréquents* : arthrite, arthrose, myasthénie, myalgies. *Non fréquents* : aggravation de l'arthrite, polyarthrite rhumatoïde, bursite, douleur osseuse.

Néoplasies : *Non fréquents* : carcinome basocellulaire, néoplasie mammaire bénigne (femme), néoplasie mammaire maligne (femme), carcinome, néoplasie sans autre précision, néoplasie cutanée maligne.

Troubles psychiatriques : *Fréquents* : réaction agressive, anorexie, apathie, trouble cognitif, idées délirantes, nervosité. *Non fréquents* : amnésie, augmentation de l'appétit, difficultés de concentration, pleurs anormaux, délire, dépersonnalisation, labilité émotionnelle, augmentation de la libido, névrose, réaction paranoïde, paranoïa, trouble de la personnalité, psychose, trouble du sommeil, tentative de suicide, pensées anormales.

Appareil reproducteur chez la femme : *Non fréquents* : hémorragie vaginale, candidose; **chez l'homme :** *Fréquents* : candidose.

Appareil respiratoire : *Fréquents* : dyspnée, pharyngite, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite. *Non fréquents* : apnée, asthme, bronchospasme, hémoptysie, trouble respiratoire, sinusite.

Peau et phanères : *Non fréquents* : éruption bulleuse, zona, trouble cutané, ulcère cutané. *Non fréquents* : alopecie, vésicules, cellulite, dermatite, eczéma, prurit, éruption érythémateuse,

séborrhée, sécheresse de la peau, érosion cutanée, réaction cutanée localisée, éruption cutanée
Toxique, urticaire.

Troubles sensoriels : *Fréquents* : cataracte, conjonctivite, anomalie oculaire, dégénérescence de la macula lutea, anomalie de la vision. *Non fréquents* : blépharite, vision trouble, hémorragie conjonctivale, opacité cornéenne, baisse de l'acuité visuelle, diplopie, otalgie, trouble auriculaire sans autre précision, infection oculaire, douleur oculaire, glaucome, baisse de l'ouïe, larmoiement anormal, myopie, trouble rétinien xérophtalmique, décollement rétinien, troubles rétiniens, hémorragie rétinienne, acouphènes.

Appareil urinaire : *Fréquents* : cystite, dysurie. *Non fréquents* : hématurie, trouble mictionnel, polyurie, pyurie, dysfonction rénale, rétention urinaire.

Troubles vasculaires : *Non fréquents* : thrombose/thromboembolie veineuse.

EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALES APRÈS LA COMMERCIALISATION

Les effets indésirables suivants, qui sont peut-être importants mais pour lesquels on manque de données pour établir un lien causal avec le traitement par la mémantine, sont survenus en parallèle au traitement par la mémantine et ne sont décrits nulle part ailleurs dans la monographie : acné, bloc auriculo-ventriculaire, fracture osseuse, syndrome du canal carpien, infarctus cérébral, cholélithiase, claudication, colite, diminution de l'état de conscience (y compris la perte de conscience et le coma), dyskinésies, encéphalopathies, gastrite, crises tonico-cloniques, insuffisance hépatique, hépatite (y compris une élévation des taux d'ALT et d'AST), hyperlipidémies, hypoglycémie, occlusion intestinale, impuissance, élévation de l'INR, hémorragie intracrânienne, léthargie, myoclonie, syndrome malin des neuroleptiques, pancréatite aiguë, pneumonie par aspiration, insuffisance rénale aiguë, otite moyenne, allongement de l'intervalle QT, réactions psychotiques, instabilité psychomotrice, septicémie, syndrome de Stevens-Johnson, tachycardie supraventriculaire, dyskinésie tardive, thrombopénie.

Les données ultérieures à la commercialisation font état des réactions d'hypersensibilité cutanées suivantes: dermatite médicamenteuse, pemphigoïde, éruption cutanée toxique, syndrome de Stevens-Johnson, desquamation, vésicules, érythème polymorphe, dermatite bulleuse, pemphigus, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

La maladie d'Alzheimer a été associée à la dépression, aux idées suicidaires et au suicide. La pharmacovigilance postcommercialisation a mis ces événements en évidence chez des patients qui prenaient du chlorhydrate de mémantine.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

SYMPTÔMES

Des surdoses involontaires ou volontaires ont été signalées chez des patients sous mémantine. La plus forte surdose ingérée jamais rapportée a été de 2000 mg. Les signes et les symptômes associés à cette surdose – notamment l'agitation, la diplopie et un coma – ont été suivis d'un rétablissement complet. Des surdoses mortelles ont été signalées uniquement chez des patients qui recevaient de la mémantine en concomitance avec plusieurs autres médicaments. Aucune surdose mortelle n'a été rapportée chez des patients sous mémantine seule.

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Étant donné que les stratégies de prise en charge des surdosages sont en constante évolution, il est souhaitable de communiquer avec un centre antipoison régional afin de connaître les recommandations les plus récentes pour le traitement d'une surdose présumée de n'importe quel médicament.

Dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés. On recommande de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux, de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique du chlorhydrate de mémantine. On peut accélérer l'élimination de la mémantine en acidifiant les urines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par MYLAN-MEMANTINE (chlorhydrate de mémantine) doit être amorcé et supervisé par un médecin ayant la formation nécessaire pour le diagnostic et le traitement de la démence de type Alzheimer. On ne doit commencer le traitement que si l'on a la certitude qu'un aidant pourra surveiller régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi en fonction des critères en vigueur. Il convient de réévaluer régulièrement la tolérabilité et la dose de la mémantine, de préférence dans un délai de trois mois après le début du traitement. Par la suite, le bénéfice clinique de la mémantine la tolérabilité du traitement pour le patient doivent être réévalués régulièrement, conformément aux recommandations cliniques en vigueur. Si l'effet thérapeutique de la mémantine n'est plus manifeste ou si le patient ne tolère pas le médicament, on doit envisager l'arrêt du traitement.

Adultes : La dose d'entretien recommandée de mémantine est de 20 mg/jour. Afin de réduire le risque d'effets indésirables, on doit augmenter la dose graduellement jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien. En général, on amorce le traitement à 5 mg/jour, puis on augmente la dose par paliers de 5 mg en fonction de la réponse et de la tolérance du patient au traitement : 10 mg/jour (5 mg 2 fois/jour), 15 mg/jour (10 mg et 5 mg en doses distinctes) et 20 mg/jour (10 mg 2 fois/jour). L'intervalle minimum recommandé entre les augmentations de la dose est de 1 semaine. L'ajustement posologique recommandé est résumé dans le tableau qui suit.

	A.M.	P.M.
semaine 1	½ comprimé	Aucun
semaine 2	½ comprimé	½ comprimé
semaine 3	1 comprimé	½ comprimé
semaine 4 et suivantes	1 comprimé	1 comprimé

Les comprimés peuvent se prendre avec ou sans nourriture. Le patient doit les avaler entiers, avec de l'eau.

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la suivante à l'heure prévue. Il n'est pas nécessaire de compenser la dose oubliée.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Personnes âgées : À la lumière des études cliniques, la dose recommandée chez les patients de plus de 65 ans est de 20 mg/jour (10 mg 2 fois/jour) tel que décrit ci-dessus (voir PHARMACOCINÉTIQUE).

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min), aucun ajustement posologique n'est requis. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min), la dose doit être de 10 mg/jour. Si la réponse clinique le justifie, pour autant que la dose soit bien tolérée après au moins 7 jours de traitement, la dose peut être portée à 20 mg/jour selon les modalités habituelles d'ajustement. En présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), la dose doit être de 10 mg/jour (voir PHARMACOCINÉTIQUE et PRÉCAUTIONS).

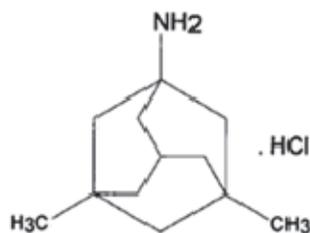
Insuffisance hépatique : Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B selon Child-Pugh), aucun ajustement posologique n'est requis (voir PHARMACOCINÉTIQUE). À ce jour, on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de la mémantine en présence d'une insuffisance hépatique sévère. L'administration de MYLAN-MEMANTINE est donc déconseillée en présence d'une insuffisance hépatique sévère.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune :	Chlorhydrate de mémantine
Nom de code :	MEM3; D145; MRZ 2/145
Dénomination chimique :	Chlorhydrate de 1-amino-3,5-diméthyladamantane
Formule développée :	



Formule moléculaire :	C ₁₂ H ₂₁ N•HCl
Poids moléculaire :	215,77 g/mol (chlorhydrate) 179,31 g/mol (base)
Description :	Poudre blanche, cristalline et pratiquement inodore.
pH :	5,5 – 6,0
pKa :	10,27
Solubilité :	eau, acide chlorhydrique, méthanol, n-hexane (soluble), chlorure de méthylène, chloroforme (facilement soluble), éthylacétate (pratiquement insoluble)
Coefficient de partage :	Log P (n-octanol/eau): 3,28

MÉDICAMENT

Composition : Les comprimés MYLAN-MEMANTINE contiennent 10 mg de chlorhydrate de mémantine et les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose de sodium, macrogol / PEG, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool de polyvinyle partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane.

Stabilité et conservation : Les comprimés MYLAN-MEMANTINE doivent être conservés dans un endroit sec et à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION

MYLAN-MEMANTINE (chlorhydrate de mémantine) se présente sous forme de comprimés blancs à blanc cassé.

Comprimés 10 mg : MYLAN-MEMANTINE à 10 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé blanc, mince au milieu, biconvexe, les deux côtés entaillés, gravés avec «10» sur un côté. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine. Flacons de 100 comprimés. Les comprimés de 10 mg peuvent être divisés en deux.

PHARMACOLOGIE

Des chercheurs ont émis l'hypothèse voulant que l'activation soutenue des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du système nerveux central par le glutamate, acide aminé excitateur, contribue à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. La mémantine, antagoniste non compétitif du récepteur NMDA avec une affinité faible à modérée (canaux ouverts), se fixe préférentiellement aux canaux cationiques dépendant du récepteur NMDA. Elle bloque les effets de taux toniques anormalement élevés de glutamate qui pourraient entraîner une dysfonction neuronale.

Des études électrophysiologiques *in vitro* semblent indiquer que la mémantine inhibe les courants médiés par le récepteur NMDA de manière utilisation-dépendante [autrement dit, elle bloque le canal récepteur en présence d'un agoniste comme le glutamate] et voltage-dépendante, et qu'elle se caractérise par une cinétique rapide de déblocage du récepteur. En raison de ces attributs, la mémantine peut bloquer sélectivement l'activation pathologique des récepteurs NMDA sans pour autant perturber le fonctionnement physiologique du récepteur. L'activation physiologique des récepteurs NMDA est reconnue pour jouer un rôle de premier plan dans les processus de plasticité synaptique comme la cognition.

La +MK-801 (dizocilpine) est le prototype des antagonistes non compétitifs du récepteur NMDA. La mémantine se fixe au site de reconnaissance de la MK-801 dans le canal NMDA avec une constante d'inhibition (K_i) de $0,5 \mu\text{M}$ et bloque les courants internes médiés par le récepteur NMDA *in vitro* avec un CI_{50} de 1 à $3 \mu\text{M}$. La K_i de la mémantine au site de fixation de la phencyclidine (PCP) du récepteur NMDA est de $0,5 \mu\text{M}$ dans le cortex frontal chez l'humain (0,1 ppm).

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont permis de constater que la mémantine protège les neurones contre la mort cellulaire imputable à l'excitotoxicité. Par exemple, chez le rat, la mémantine protège les cellules corticales et hippocampiques contre les effets neurotoxiques du glutamate. En outre, toujours chez le rat, la mémantine atténue *in vivo* la mort (apoptose) des cellules hippocampiques induite par le peptide amyloïde bêta ($A\beta$) et protège les neurones cholinergiques du *nucleus basalis magnocellularis* contre la neurotoxicité induite par le récepteur NMDA.

Lors d'études chez l'animal, la mémantine a aussi amélioré l'apprentissage et la mémorisation. Chez le rat, par exemple, la mémantine a permis de prévenir les troubles d'apprentissage causés par le peptide $A\beta$ et de faire régresser la neurodégénérescence et les troubles de mémoire imputables à l'acide quinolinique, agoniste des récepteurs NMDA. La mémantine n'a pas affecté l'apprentissage chez les rats (témoins) en bonne santé.

La mémantine démontre une affinité faible à négligeable pour d'autres récepteurs (GABAergiques, benzodiazépiniques, dopaminergiques, adrénergiques, noradrénergiques, histaminergiques et glycinergiques) ou les canaux Ca^{2+} , Na^+ ou K^+ voltage-dépendants. En outre, elle n'affecte pas directement les récepteurs de l'acétylcholine ni la transmission cholinergique,

lesquels sont impliqués dans les effets secondaires cholinomimétiques (par exemple, hyperacidité gastrique, nausées et vomissements) associés aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. La mémantine exerce des effets antagonistes sur le récepteur 5-HT₃ avec une puissance semblable à celle du récepteur NMDA.

On a réalisé des études pharmacologiques standard d'évaluation de l'innocuité afin d'étudier les effets de la mémantine sur le système nerveux central, l'appareil cardiovasculaire, l'appareil digestif et la fonction rénale. À des doses plus élevées que la dose pertinente sur le plan pharmacologique (≥ 30 mg/kg), la mémantine a entraîné des effets secondaires considérables sur le système nerveux central. À doses élevées (100 mg/kg), on a relevé une diminution de la vigilance, de l'activité motrice et des réflexes. La mémantine à doses élevées (≥ 30 mg/kg par voie intraduodénale) a réduit le débit cardiaque, le débit systolique et la tension systolique du ventricule gauche. Chez le rat, la mémantine a inhibé la motricité intestinale à la DE₅₀ de 20 mg/kg et a exercé un effet diurétique et salurétique à des doses élevées (40 mg/kg par voie orale).

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption

L'absorption de la mémantine est complète et assez rapide après l'administration par voie orale.

Les concentrations plasmatiques maximales approximatives de la mémantine obtenues après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples par voie orale (gavage ou capsule) chez le rat et le babouin sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2. Concentrations plasmatiques maximales de mémantine

Espèce	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	Concentration plasmatique maximale (ppm)		
			mâles	femelles	
Rat	Dose unique	25	1,0	1,6	
		50	2,4	2,4	
		100	4,4	4,9	
	5 semaines	10	0,4	0,8	
		20	1,2	1,3	
		40	1,5	3,0	
	26 semaines	10	0,8	1,0	
		20	1,5	2,1	
		40	2,4	2,4	
	52 semaines (alimentation)	20/15 (m/f)	0,2	0,3	
		40/30	0,7	0,8	
		70/50	3,2	2,1	
Babouin	2 semaines	8	0,4	0,3	
		13 semaines	2	0,0	0,0
			4	0,02	0,01
	8		0,10	0,05	
	52 semaines	2	0,01	0,01	
		4	0,02	0,02	
		8	0,06	0,07	

On n'a pas observé de différence systématique entre les sexes; il est ressorti de divers échantillons que les concentrations plasmatiques maximales étaient 0,5 à 2 fois plus élevées chez les femelles que chez les mâles, mais aucune tendance perceptible ne s'est dégagée (et le t_{max} ne différait pas d'un sexe à l'autre).

DISTRIBUTION

Chez le rat, la mémantine se fixe aux protéines plasmatiques dans une proportion moyenne de 41 %, ce qui est comparable au taux de 45 % enregistré chez l'humain.

La distribution de la mémantine a été étudiée chez le rat et le babouin. La biodisponibilité de la mémantine administrée par voie orale est presque complète, et la distribution au site cible, le cerveau, est rapide. Une fois dans l'organisme, la mémantine se dirige préférentiellement vers les organes participant au métabolisme et à l'excrétion, à savoir le foie et le rein, mais également le poumon. On a observé des concentrations exceptionnellement élevées de mémantine dans la bile et les glandes de Harder et des concentrations plus faibles dans le système nerveux central, ce qui est logique compte tenu du caractère lipophile de la mémantine. On a également constaté des concentrations élevées dans le tractus uvéal d'animaux pigmentés. La localisation de la ¹⁴C-mémantine et/ou de ses métabolites radiomarqués dans le tractus uvéal (qui comprend la choroïde, le corps ciliaire et l'iris) des yeux des animaux pigmentés (239 ppm vs 13 ppm chez les albinos) laisse supposer que la substance évaluée a une affinité pour la mélanine, laquelle a aussi été démontrée *in vitro*.

Dans le cadre d'études davantage orientées sur la pharmacologie, on a tenté de déterminer la concentration dans le liquide extracellulaire. Si l'on part du principe que les concentrations mesurées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou le microdialysat permettent de tirer des conclusions sur la concentration au site d'action ciblé, les résultats suivants présentent un certain intérêt. Après l'administration par voie intrapéritonéale de 20 mg de mémantine par kg chez le rat, on a retrouvé environ 0,3 ppm de mémantine dans le microdialysat, si l'on tient compte de la quantité récupérée. Dans les mêmes conditions, on a retrouvé 0,8 ppm de mémantine totale (libre et liée) dans le plasma. Des résultats similaires ont été signalés chez l'humain, le ratio LCR/sérum de la mémantine totale ayant atteint environ 0,4 à 0,6. La surveillance des concentrations plasmatiques est donc révélatrice de la concentration présumée au site d'action chez différentes espèces.

Après 7 jours de perfusion de mémantine (20 mg/kg/jour), la concentration de mémantine totale était 44 fois plus élevée dans le cerveau que la concentration de mémantine libre dans le sérum. La concentration de mémantine libre dans le liquide extracellulaire du cerveau ($0,83 \pm 0,05 \mu\text{M}$), ajustée de façon à tenir compte de la quantité récupérée *in vivo* (39 %), était comparable aux concentrations de mémantine libre dans le sérum et le LCR.

MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

Les métabolites de la mémantine sont principalement des dérivés hydroxylés des groupements méthyle (-CH₂OH ou -COOH) ou de la structure tridimensionnelle de la molécule, incluant une fonction amine intacte ou oxydée (dérivés hydroxylamine, nitro). En outre, on a repéré des composés conjugués en tant que métabolites de phase II, mais ceux-ci semblent peu importants.

Le tableau qui suit montre la proportion (%) de ces métabolites dans les urines après

l'administration de la mémantine :

Tableau 3. Métabolites dans les urines après l'administration de la mémantine

Métabolites	Souris	Rat	Babouin	Humain
Non métabolisés	68	28	9	68
Dérivés hydroxylés*	46	65	41	17
N-oxydés**	4	1	43	10
Dérivés carboxylés***	0	6	1	0
N-glucuronide****	5	< 1	< 1	6

* Les métabolites hydroxylés étaient MRZ 2/371, 2/373, 2/374, 2/525, 2/564, 2/677.

** Les métabolites N-oxydés (nitro, nitroso) étaient MRZ 2/523, 2/524, 2/529.

*** MRZ 2/375

**** MRZ 2/325

Les autres métabolites étaient présents à < 1 % chez toutes les espèces.

La mémantine et ses métabolites sont excrétés principalement par le rein. Après l'administration d'une dose unique de ¹⁴C-mémantine, au moins 80 à 90 % de la radioactivité excrétée a été éliminée dans les urines chez le rat, la souris, le lapin, le pourceau miniature, le chien, le babouin et l'humain.

Chez le babouin, une portion substantielle de la mémantine radiomarquée est associée à la bile. L'excrétion étant surtout rénale, cela témoigne d'une circulation entérohépatique substantielle.

Comme l'amantadine, la mémantine est excrétée partiellement par sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination est d'environ 4 heures chez toutes les espèces sauf chez l'humain; on n'a pas observé d'accumulation après l'administration de doses multiples. Chez le babouin, lors des études de toxicité orale de 13 et de 52 semaines suivies d'une période de récupération de 4 semaines, on n'a pas retrouvé de traces de mémantine à la fin de la période de récupération, sauf dans l'œil; les concentrations oculaires sont passées de 8 à 0,4 ppm pendant la période de récupération après l'étude de 13 semaines et de 15 à 1 ppm après l'étude de 52 semaines.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Des études sur la toxicité aiguë de la mémantine administrée par voie orale et intraveineuse chez le rat et la souris ont révélé que celle-ci est modérément toxique. La dose létale la plus faible est ≥ 300 mg/kg chez les deux espèces. Voici les résultats des études sur la DL₅₀ standard :

Voie d'administration	Espèce	DL ₅₀ (mg/kg)	
		mâles	femelles
Voie intraveineuse	Souris	30	32
	Rat	38	38
Voie intrapéritonéale	Rat	79	
Voie sous-cutanée	Souris	206	138
	Rat	436	386
Voie orale	Souris	498	437
	Rat	370	328

Les symptômes de la toxicité étaient similaires, sans égard à la voie d'administration : ataxie, tremblements, décubitus ventral et bradypnée. Ces effets moteurs observés à de fortes doses concordent avec le blocage, dans le système nerveux central, de la transmission glutaminergique dans le néocortex et les projections corticales. La récupération a été plutôt rapide dans tous les cas : quelques heures après l'administration par voie intraveineuse et en 1 ou 2 jours après l'administration par voie intrapéritonéale, sous-cutanée ou orale. On n'a noté aucun signe clinique persistant chez les survivants 14 jours après le traitement aigu par la mémantine à doses élevées.

TOXICITÉ À LONG TERME ET À DOSES RÉPÉTÉES

Lors d'études sur la toxicité subchronique et chronique, les signes cliniques prédominants chez toutes les espèces étaient liés au système nerveux central : ataxie, tremblements et/ou instabilité et agressivité ou hyperexcitabilité chez les rongeurs, incoordination, tremblements et apathie ou tranquillité chez le chien et le babouin et convulsions chez le chien. Une perte pondérale, qui s'accompagnait parfois d'une modification des habitudes alimentaires, a été notée dans toutes les études.

Lors d'études à doses multiples chez les rats, on a observé les changements pathologiques suivants : accumulation de macrophages mousseux dans plusieurs tissus, minéralisation de la médullaire rénale, néphrite tubulo-interstitielle, vacuolisation de neurones corticaux définis et opacités cornéennes. La vacuolisation neuronale et les opacités cornéennes sont survenues à des niveaux posologiques associés à une toxicité évidente.

Suite à l'administration répétée de la mémantine chez le rat pendant des périodes de durée variable, on a observé l'accumulation de macrophages mousseux dans plusieurs tissus : poumon, rein, cellules hépatiques de Kupffer, cornée, tissu lymphoïde, testicules, épидидymes et muscle de la langue. L'accumulation de macrophages mousseux est une forme de phospholipidose. Dans la majorité des tissus - à l'exception du poumon - l'accumulation de macrophages mousseux a été observée lorsque les concentrations sanguines de la mémantine étaient plusieurs fois plus élevées que la concentration potentielle chez l'humain après l'administration de doses thérapeutiques. On a observé l'accumulation de macrophages mousseux au niveau du poumon lorsque l'exposition systémique était inférieure au double de l'exposition systémique potentielle chez l'humain après l'administration de doses thérapeutiques.

L'administration répétée de la mémantine pendant 52 semaines ou 2 ans a entraîné la minéralisation de la médullaire rénale ou la calcification des tubules collecteurs de la médullaire rénale chez les rats mâles qui avaient reçu au moins 20 mg/kg et chez les rates qui avaient reçu au moins 15 mg/kg. Des lésions rénales ont été observées lorsque la concentration sanguine de la mémantine était 2 fois moins élevée que l'exposition systémique potentielle chez l'humain suivant l'administration répétée de doses de 20 mg/jour.

Les neurones cérébrocorticaux dans le cerveau des rongeurs adultes sont vulnérables aux lésions sous l'effet de l'administration systémique d'antagonistes des récepteurs NMDA non compétitifs (canaux ouverts) de haute affinité, comme la (+)MK-801, la PCP et la kétamine. Pour déterminer le potentiel de la mémantine à induire des lésions de type Olney, on a effectué, chez le rat, des études qui ont révélé que l'administration de doses uniques de 20 mg/kg de mémantine par voie intrapéritonéale ou de 100 mg/kg par voie orale avait donné lieu à une augmentation de la fréquence et de la sévérité des lésions de type Olney de manière proportionnelle à la dose. Ces expériences ont aussi indiqué que la vacuolisation était réversible et que seule une petite proportion des cellules devenaient nécrosées. L'administration répétée par voie orale d'une dose de 40 mg/kg/jour de mémantine – dose qui a été atteinte progressivement – n'avait pas occasionné de signes de neurotoxicité lorsqu'on a examiné les tissus après avoir appliqué les procédures histologiques appropriées. Bien que le poids corporel ait baissé dans les groupes qui recevaient les doses intermédiaires ou élevées, on n'a observé aucun signe d'ataxie, de vacuolisation neuronale ou de nécrose, peu importe la dose.

Des expériences chez le rat, lors desquelles on a comparé l'effet de la durée de l'administration (aiguë vs subchronique) et de la voie d'administration (alimentation vs gavage) de la mémantine sur l'apparition de lésions de type Olney, ont permis de constater que, sans égard à la durée ou à la voie d'administration, l'ataxie s'est produite à des doses 2 à 4 fois plus faibles que la vacuolisation ou la nécrose.

Les nombreuses études de toxicologie lors desquelles on a administré de multiples doses de mémantine n'ont mis en évidence aucune observation significative sur le plan de la neuropathologie. On n'a noté aucune neurodégénérescence du tissu cérébral qui provenait des études de 13 et de 52 semaines sur l'administration de la mémantine dans la nourriture chez la souris et le rat, respectivement, lorsqu'on a réexaminé les coupes de tissu cérébral après avoir utilisé les techniques de préparation appropriées, et lorsqu'on a examiné les coupes nouvellement

préparées de l'étude de 52 semaines chez le rat. L'examen histopathologique des cerveaux provenant de l'étude de 13 semaines chez la souris a aussi mis en évidence une vacuolisation du tronc cérébral et du cervelet chez les mâles, mais pas du cortex cingulaire et rétrosplénial, à 320 mg/kg/jour, dose qui a entraîné des signes de toxicité systémique profonde, dont la mort.

La capacité de la mémantine à produire des lésions de type Olney chez le babouin a aussi été examinée. La dose la plus élevée (8 mg/kg/jour) évaluée dans l'étude de 52 semaines a été administrée à des babouins pendant 2 semaines. Bien que l'on ait observé une ptose chez tous les animaux traités, le tissu cérébral préparé par perfusion ne montrait aucun signe de vacuolisation ou de nécrose. Ces résultats sont compatibles avec ceux d'autres antagonistes des récepteurs NMDA chez les primates, des études ayant révélé que les primates sont résistants aux lésions de type Olney. De même, chez des humains qui avaient reçu des doses élevées d'un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA avec une faible affinité ou l'amantadine, l'autopsie n'a révélé aucun signe de nécrose dans le cortex cingulaire/rétrosplénial postérieur ou ailleurs dans le cerveau.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Dans le cadre d'une série de trois études où l'on a utilisé les mêmes doses (2, 6 et 18 mg/kg/jour), on a examiné la capacité de reproduction chez le rat après l'administration de la mémantine à toutes les étapes du cycle de reproduction. Les doses ont été déterminées d'après une étude sur le gavage de doses variables (faibles doses et doses maximales de 12,5 mg/kg) et d'après des études préalables sur l'administration de doses multiples par voie orale chez le rat qui ont montré une perte pondérale proportionnelle à la dose à 15-30 mg/kg. L'administration de la mémantine par voie orale 1 fois par jour à des rates gravides pendant l'organogénèse a entraîné une légère toxicité maternelle à des doses de 6 à 18 mg/kg/jour (3 à 9 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] en mg/m²); cependant, la mémantine n'a pas été tératogène jusqu'à la dose de 18 mg/kg/jour (9 fois la DMRH en mg/m²), la plus forte dose évaluée. Lors d'une étude sur la reproduction et la fertilité chez le rat, on a observé un ralentissement de la croissance et un retard du développement chez les nouveau-nés dont la mère avait reçu des doses de mémantine de 18 mg/kg/jour (9 fois la DMRH en mg/m²).

On a observé une toxicité maternelle et une légère augmentation des pertes d'embryons après la nidation chez les lapines qui ont reçu la mémantine 1 fois par jour durant l'organogénèse à raison de 30 mg/kg/jour (30 fois la DMRH en mg/m²). Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La dose sans effet observable pour la mère et le fœtus était de 10 mg/kg/jour (10 fois la DMRH en mg/m²).

Lors d'une étude de péri- et de postnatalité, la mémantine a été administrée par voie orale à des rates à raison d'un maximum de 18 mg/kg/jour (9 fois la DMRH en mg/m²). À une dose de 18 mg/kg/jour, on a observé une réduction du poids corporel des nouveau-nés, mais aucun effet sur la croissance et le développement de la descendance n'a été noté. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet défavorable de la mémantine sur le travail et la mise bas.

Compte tenu du poids moléculaire et du caractère lipophile de la mémantine, il est probable que celle-ci sera présente dans le lait de la mère traitée pendant la lactation (doses inconnues). Au cours de l'étude de péri- et post-natalité chez la rate lors de laquelle on a administré la mémantine à partir de la période d'accouplement jusqu'au 4^e jour suivant la mise bas, on a observé une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations de la mémantine dans le lait de la mère bien qu'aucun effet toxique n'ait été noté chez les petits allaités.

RÉFÉRENCES

DONNÉES PRÉCLINIQUES/*IN VITRO*

Barnes CA, Danysz W, Parsons CG. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur J Neurosci* 1996;8:565-571.

Kornhuber J, Bormann J, Retz W, Hübers M, Riederer P. Memantine displaces [³H] MK-801 at therapeutic concentrations in postmortem human frontal cortex. *European J Pharm.* 1989;166: 589-590.

Kornhuber *et al.* Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol* 1991;206:297-300.

Misztal *et al.* Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid – protection by MK-801 and memantine. *Eur J Pharmacol* 1996;296:1–8.

Parsons *et al.* Memantine is a clinically well tolerated NMDA receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999;38:735-767.

Wenk *et al.* 1994 Investigations of neurotoxicity and neuroprotection within the nucleus basalis of the rat. *Brain Res* 1994;655:7-11.

Wenk *et al.* 1995 MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. *Eur J Pharmacol* 1995;293:267-270.

Willard *et al.*, The cytotoxicity of chronic neuroinflammation upon basal forebrain cholinergic neurons of rats can be attenuated by glutamatergic antagonism or cyclooxygenase-2 inhibition. *Exp Brain Res* 2000;134:58-65.

Zajackowski *et al.* Infusion of (+)-MK-801 and memantine – contrasting effects on radial maze learning in rats with entorhinal cortex lesion. *Eur J Pharmacol* 1996;296:239-246.

ARTICLES CLINIQUES/REVUES DE SYNTHÈSE

Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(1):3-47.

Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A, Quack, G. Neuroprotection and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's Disease – an unified hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000;2(2-3):85-98.

Ferm L. Behavioural activities in demented geriatric patients. *Gerontol Clin* 1974;16:185-94.

Fratiglioni L, Launer LJ, Anderson K, *et al.* Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54 (Suppl. 5):S10-S15.

Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, and Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dis and Assoc Disord* 1997;11 (Suppl. 2):33-39.

Galasko DR, Schmitt FA, Jin S, Saxton J, Bennett D, Sano M, Ferris SH. Detailed assessment of cognition and activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21(1S):168.

Henderson AS, Jorm AF. Definition and epidemiology of dementia: a review. In: Maj M, Sartorius N, eds. *Dementia*. © 2000 John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, p. 1-33.

Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51(3):728-33.

Kornhuber and Quack, 1995 Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NDMA) receptor antagonist memantine in man. *Neurosci Lett* 1995; Aug 4, 195(2):137-139.

Kornhuber J, Weller M. Psychogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 1997;41(2):135-44.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.

Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe impairment battery – A neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol* 1994;51:41-45.

Periclou A, Ventura D, Rao N, Abramowitz W. Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:134-43.

Rao N, Chou T, Ventura D, Abramowitz W. Investigation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between memantine and glyburide/metformin in healthy young subjects: a single-center, multiple-dose, open-label study. *Clin Ther* 2005; 27(10): 1596-1606.

Reisberg B, Schneider L, Doody R, *et al.* Clinical global measures of dementia. Position paper from the *International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl. 3):S8-S18.

Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Hingorani VH, Stöffler A, and Möbius HJ. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): results of a placebo-controlled 6-month trial. *Neurobiology of Aging* 2000;21(1S):S275.

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2003;348;14:1333-1341.

Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM, Ferris SH, Mackell JA, Schafer K, Thal LJ. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimers Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl 2):51-56.

Schugens MM, Egerter R, Daum I, Schepelmann K, Klockgether T, and Loeschmann PA. The NMDA antagonist memantine impairs classical eyeblink conditioning in humans. *Neuroscience Letters* 1997; 224[1]:57-60.

Wenk GL, Quack G, Möbius HJ, Danysz W. No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sci* 2000;66(12):1079-83.

Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B., eds. *Health Economics of Dementia*. John Wiley & Sons Ltd.; 1998:465-99.

Winblad B, Wimo A, Möbius H-J, Fox JM, Fratiglioni L. Severe dementia: a common condition entailing high costs at individual and societal levels. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:911-4.

Winblad B., Poritis, N. Memantine in severe dementia: Results of the 9M-BEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135-146.

Winblad B, Möbius HJ, Stöffler A. Glutamate receptors as a target for Alzheimer's disease - are clinical results supporting the hope? *J Neural Transm* 2002; (Suppl) 62: 217-225.

Monographie de produit ^{Pt}Ebixa[®], Lundbeck Canada Inc., Date : le 14 mai 2015, Numéro de contrôle : 181785.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-MEMANTINE

Comprimés de chlorhydrate de mémantine

10 mg

Norme reconnue

L'information contenue dans ce feuillet est destinée aux patients et/ou à l'aidant. Le terme « vous » désigne le patient ou quelqu'un dont vous avez la charge.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de MYLAN-MEMANTINE pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de MYLAN-MEMANTINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire cette information avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous l'avez déjà pris. Conservez le feuillet pendant la durée du traitement avec MYLAN-MEMANTINE au cas où vous souhaiteriez le lire de nouveau.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le médecin vous a prescrit MYLAN-MEMANTINE pour soulager les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Les effets de ce médicament :

Le cerveau contient des récepteurs appelés NMDA (N-méthyl-D-aspartate) qui participent à la transmission des signaux nerveux et peuvent jouer un rôle important dans l'apprentissage et le fonctionnement de la mémoire. Une transmission anormale des signaux nerveux dans le cerveau par l'entremise des récepteurs NMDA peut affecter la mémoire et les autres fonctions mentales et ainsi contribuer aux symptômes de la maladie d'Alzheimer. MYLAN-MEMANTINE appartient à un groupe de médicaments appelés « antagonistes des récepteurs NMDA ». L'action de MYLAN-MEMANTINE sur les récepteurs NMDA peut normaliser la transmission des signaux nerveux et ainsi ralentir le déclin de certains symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous ne devez pas prendre MYLAN-MEMANTINE si vous êtes enceinte, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.
- Vous ne devez pas prendre MYLAN-MEMANTINE si vous allaitez.
- Ne prenez pas MYLAN-MEMANTINE si vous êtes

allergique à l'ingrédient actif (mémantine) ou à n'importe lequel des autres ingrédients de la préparation énumérés dans ce dépliant (voir « **Les ingrédients non médicinaux** »).

- Cessez de prendre MYLAN-MEMANTINE et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une réaction allergique ou tout autre effet secondaire grave.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de mémantine

Les ingrédients non médicinaux :

Dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose de sodium, macrogol / PEG, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool de polyvinyle-partiellement hydrolysé, talc, et dioxyde de titane.

Les formes posologiques :

Comprimés de 10 mg. Les comprimés de 10 mg peuvent être divisés en deux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-MEMANTINE si :

- vous avez/avez déjà eu un problème de santé, y compris un problème cardiaque ou une hypertension (haute pression) non maîtrisée, ou si vous avez déjà eu des convulsions ou une maladie rénale;
- vous prenez actuellement des médicaments (d'ordonnance ou en vente libre) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous allaitez.
- Il existe des conditions pouvant affecter la vitesse à laquelle votre corps élimine normalement le médicament. Ainsi, vous devez mentionner les situations suivantes à votre médecin, car il pourrait devoir ajuster la posologie de MYLAN-MEMANTINE si :
 - vous avez récemment apporté une modification importante à votre alimentation ou comptez le faire (p. ex., passage d'une alimentation normale à une alimentation végétarienne stricte);
 - vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (excès de substances formant de l'acide dans le sang en raison d'une dysfonction rénale [problème aux reins]);
 - vous souffrez d'une infection urinaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments susceptibles d'interagir avec MYLAN-MEMANTINE sont :

- les antagonistes des récepteurs NMDA (p. ex., l'amantadine);
- la cimétidine;
- la ranitidine;
- le procainamide;
- la quinidine;
- la quinine;

- l'hydrochlorothiazide (ou toute association avec l'hydrochlorothiazide);
- les anticholinergiques (généralement utilisés pour traiter les mouvements anormaux ou les crampes intestinales);
- la L-dopa et les agonistes dopaminergiques (médicaments comme la bromocriptine, le ropinirole, le pramipexole);
- la kétamine;
- le dextrométhorphan (que l'on trouve dans le sirop contre la toux dont le nom contient le suffixe DM);
- les anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang) pris par la bouche.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas et ne prenez pas la dose oubliée. Prenez simplement la dose suivante au moment où vous devez le faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MYLAN-MEMANTINE peut entraîner des effets secondaires, mais pas nécessairement chez tous ceux qui le prennent. En général, les effets secondaires de MYLAN-MEMANTINE sont légers ou modérés. S'ils s'aggravent ou s'ils sont incommodants ou persistants, parlez-en à votre médecin.

Effets secondaires fréquents (1 à 10 patients touchés sur 100) :

- maux de tête;
- envie de dormir;
- constipation;
- fatigue;
- confusion;
- hallucinations (visions ou sons étranges);
- vomissements;
- perte d'appétit;
- étourdissements;
- perturbations du sommeil;
- anxiété;
- hypertension (haute pression);
- modification de la fréquence de la miction.

Effets secondaires peu fréquents (1 à 10 patients touchés sur 1000) :

- infections fongiques;
- changements visuels.

Votre médecin vous indiquera si vous pouvez conduire ou faire fonctionner de la machinerie malgré votre maladie. De plus, si ce produit vous donne envie de dormir ou cause des étourdissements, vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines.

La maladie d'Alzheimer a été associée à la dépression, à des idées suicidaires et au suicide. Ces événements ont été signalés chez des patients qui prenaient des comprimés de chlorhydrate de mémantine.

Si vous avez déjà eu des crises d'épilepsie, MYLAN-MEMANTINE peut augmenter le risque d'une nouvelle crise.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est important que vous preniez MYLAN-MEMANTINE exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
- En général, votre médecin vous prescrira une posologie de 20 mg par jour que vous devez prendre en 2 doses séparées de 10 mg. Afin de réduire le risque d'effets secondaires, on doit augmenter la posologie de façon très graduelle, selon le calendrier suivant, en commençant par une dose de 5 mg par jour :

	A.M	P.M
Semaine 1	½ comprimé	Aucun
Semaine 2	½ comprimé	½ comprimé
Semaine 3	1 comprimé	½ comprimé
Semaine 4 et suivantes	1 comprimé	1 comprimé

- Ne changez jamais la dose de MYLAN-MEMANTINE à moins que votre médecin ne vous le demande.
- Avalez les comprimés en entier, avec un peu d'eau. Ne mâchez pas les comprimés. Vous pouvez prendre MYLAN-MEMANTINE avec ou sans nourriture.
- Continuez de prendre MYLAN-MEMANTINE tant que votre médecin vous le demandera et tant que vous n'avez pas d'effets indésirables que vous considérez inacceptables. Votre médecin doit évaluer votre traitement à intervalles réguliers.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Infection fongique	✓		
	Démarche anormale [façon bizarre de marcher]		✓	
	Insuffisance cardiaque [douleur persistante à la poitrine, battements de cœur rapides, essoufflement grave, enflure des jambes ou des chevilles, plus grande fatigue, manque d'appétit, confusion]			✓
	Caillots dans les veines [douleur, enflure, changement de couleur de la peau, sensation de chaleur plus marquée dans une jambe]			✓
Très rares	Convulsions [perte de conscience et tremblements incontrôlables]			✓
	Hépatite/ insuffisance hépatique [jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, coloration foncée des urines]			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
Inflammation du pancréas [forte douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, souvent accompagnée de nausées et de vomissements]			✓
Réactions psychotiques			✓
Réactions cutanées graves [éruption cutanée, rougissement de la peau, gerçures aux lèvres, aux yeux ou à la bouche, desquamation de la peau]			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Très rares	Par exemple : Syndrome de Stevens-Johnson : éruption cutanée sévère avec vésicules et desquamation, surtout autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux Pustulose exanthématique aiguë généralisée : apparition de rougeurs couvertes de petites bosses remplies de pus, qui peuvent se propager sur le corps, parfois accompagnées de fièvre. Érythème polymorphe : éruption cutanée pouvant comprendre des vésicules, accompagnée de lésions ressemblant à de petites cibles.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise de MYLAN-MEMANTINE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous remarquez des effets indésirables qui ne sont pas énumérés dans cette brochure, veuillez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Comme c'est le cas pour tous les médicaments, conservez

MYLAN-MEMANTINE hors de la portée des enfants.

- Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et dans un endroit sec.
- Si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre votre médicament, vous devez rapporter les comprimés inutilisés à la pharmacie, à moins que votre médecin ne vous dise de les garder à la maison.

N'OUBLIEZ PAS : Ce médicament est pour VOUS ou pour une personne dont vous avez la charge. Seul un médecin peut le prescrire. Par conséquent, ne le donnez à personne d'autre, même si les symptômes de cette personne semblent identiques aux vôtres ou à ceux de la personne dont vous avez la charge.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à [MedEffet](#)

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document peut être consulté à l'adresse : www.mylan.ca.

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Préparé le : le 21 décembre 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca