

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 23/11/2022

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**MEMANTINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de mémantine..... 10 mg  
Equivalent à mémantine..... 8,31 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune, de forme oblongue, biconvexe avec une barre de cassure sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel.

### Posologie

Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement.

### Adultes

#### **Progression posologique**

La dose maximale est de 20 mg par jour. Pour réduire le risque d'effets indésirables, cette dose est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines, en procédant comme suit :

- Semaine 1 (jours 1-7) :

Le patient doit prendre la moitié d'un comprimé pelliculé de 10 mg (soit 5 mg) par jour pendant 7 jours.

- Semaine 2 (jours 8-14) :

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

- Semaine 3 (jours 15-21) :

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

- À partir de la semaine 4 :

Le patient doit prendre deux comprimés pelliculés de 10 mg (soit 20 mg) ou un comprimé pelliculé de 20 mg par jour.

- Dose d'entretien :

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

### Personnes âgées

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (deux comprimés pelliculés de 10 mg ou un comprimé pelliculé de 20 mg, une fois par jour), comme décrit ci-dessus.

### Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg.

### Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'administration de MEMANTINE BIOGARAN n'est pas recommandée chez ce type de patients.

### Enfants et adolescents

Aucune donnée n'est disponible.

### **Mode d'administration**

MEMANTINE BIOGARAN doit être administré par voie orale une fois par jour et doit être pris à la même heure chaque jour. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### **4.3. Contre-indications**

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

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

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

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

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

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

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

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

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de

mémantine aux agents antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits peut s'avérer nécessaire.

- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible d'interaction lié à l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que la cimétidine, la ranitidine, le procaïnamide, la quinidine, la quinine et la nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine, pourraient également interagir avec la mémantine entraînant une possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe un risque de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.
- Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, des cas isolés d'augmentation de l'INR (Rapport Normalisé International) ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du taux de prothrombine ou de l'INR est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

Dans des études de pharmacocinétique (PK) à dose unique chez des sujets sains jeunes, aucune interaction significative entre substances actives n'a été observée entre la mémantine et l'association glibenclamide/metformine ou le donépézil.

Dans une étude clinique chez des sujets sains jeunes, aucun effet significatif de la mémantine sur la pharmacocinétique de la galantamine n'a été observé.

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

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de la mémantine, chez la femme enceinte. Les études chez l'animal indiquent un potentiel de réduction du développement *intra-utérin* à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à l'exposition humaine (voir rubrique 5.3). Le risque demeure inconnu pour l'être humain. La mémantine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, sauf cas de nécessité absolue.

##### Allaitement

Il n'a pas été établi si la mémantine est excrétée dans le lait maternel humain mais, étant donné la lipophilie de la substance, le passage est probable. Il est déconseillé aux femmes prenant de la mémantine d'allaiter.

##### Fertilité

Aucune réaction indésirable de la mémantine n'a été observée sur la fertilité masculine et féminine.

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

Une maladie d'Alzheimer modérée à sévère a généralement un impact important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De plus, MEMANTINE BIOGARAN exerce une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; les patients ambulatoires doivent donc être avertis de prendre des précautions particulières.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par la mémantine et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour la mémantine ne différait pas de celle du placebo ; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure dans le groupe mémantine par rapport au groupe placebo ont été : sensations vertigineuses (6,3 % vs 5,6 %, respectivement), céphalée (5,2 % vs 3,9 %), constipation (4,6 % vs 2,6 %), somnolence (3,4 % vs 2,2 %) et hypertension (4,1 % vs 2,8 %).

##### Liste sous forme de tableau des effets indésirables

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

Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

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

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

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

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Les données concernant le surdosage au cours des essais cliniques et du suivi de pharmacovigilance après commercialisation sont limitées.

#### **Symptômes**

Des surdosages relativement importants (200 mg et 105 mg par jour pendant 3 jours, respectivement) ont été associés soit aux seuls symptômes fatigue, faiblesse et/ou diarrhée, soit à l'absence de symptômes. Dans les cas de surdosages inférieurs à 140 mg ou dont la dose est inconnue, les patients ont présenté des troubles du système nerveux central (confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et/ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu à la prise orale totale de 2000 mg de mémantine et présenté des troubles du système nerveux central (10 jours de coma suivis d'une diplopie et d'une agitation). Le

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

## **Traitement**

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

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, Autres médicaments anti-démence, code ATC : N06DX01.**

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

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

#### **Études cliniques**

Une étude pivot en monothérapie dans une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total du Mini Mental test [MMSE] de 3 à 14 au début de l'étude) a inclus un total de 252 patients ambulatoires. L'étude a montré le bénéfice du traitement par la mémantine par rapport au placebo à 6 mois (analyse des cas observés pour la Clinician's Interview Based Impression of Change [CIBIC-plus] :  $p = 0,025$  ; l'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living [ADCS-ADLsev] :  $p = 0,003$  ; la Severe Impairment Battery [SIB] :  $p = 0,002$ ).

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

Une méta-analyse des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total MMSE < 20) issue de 6 études de phase III versus placebo sur une durée de 6 mois (incluant les études en monothérapie et les études chez des patients traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à posologie stable) a montré un effet statistiquement significatif en faveur de la mémantine pour les domaines cognitif, global et fonctionnel. Chez les patients pour lesquels une aggravation concomitante sur les trois domaines était identifiée, les résultats ont montré un effet statistiquement significatif de la mémantine sur la prévention de l'aggravation, puisque 2 fois plus de patients sous placebo ont montré une aggravation dans les trois domaines par rapport à ceux traités par la mémantine (21 % vs 11 %,  $p < 0,0001$ ).

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption**

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

#### **Distribution**

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

#### **Biotransformation**

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

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

### **Élimination**

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

La clairance rénale fait également intervenir une réabsorption tubulaire, probablement par l'intermédiaire des protéines assurant le transport des cations. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9 (voir rubrique 4.4).

L'alcalinisation de l'urine peut résulter de modifications radicales du régime alimentaire, par exemple du passage d'un régime carné à un régime végétarien, ou de l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants.

### **Linéarité**

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

### **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique**

Avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le LCR correspondent à la valeur  $k_i$  ( $k_i$  = constante d'inhibition) de la mémantine, soit 0,5  $\mu\text{mol}$  dans le cortex frontal humain.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (grade 102 ou équivalent), cellulose microcristalline (grade 200 ou équivalent), croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

### **Pelliculage :**

Opadry II 85F32879 jaune (alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, talc, laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104), laque aluminique ponceau 4 R).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

#### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 ou 112 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium).

30 ou 56 comprimés pelliculés sécables en flacon PEHD, avec un bouchon en polypropylène contenant un dessicant et une fermeture de sécurité enfant.

500 comprimés pelliculés sécables en flacon PEHD, avec un bouchon en polypropylène contenant un dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

#### **BIOGARAN**

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 268 809 3 4 : 28 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium)
- 34009 268 810 1 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium)
- 34009 268 811 8 4 : 56 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium)
- 34009 584 124 7 9 : 84 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium)
- 34009 584 125 3 0 : 90 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium)
- 34009 584 127 6 9 : 98 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium)
- 34009 584 128 2 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium)
- 34009 584 129 9 8 : 112 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium)
- 34009 300 785 4 9 : 30 comprimés en flacon PEHD avec un bouchon en polypropylène contenant un dessicant et une fermeture de sécurité enfant
- 34009 300 785 5 6 : 56 comprimés en flacon PEHD avec un bouchon en polypropylène contenant un dessicant et une fermeture de sécurité enfant
- 34009 550 278 4 3 : 500 comprimés en flacon PEHD avec un bouchon en polypropylène contenant un dessicant

### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

## Liste I

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires de diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.