

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film

Ebixa 10 mg compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore giallo pallido, tendente al giallo, di forma ovale, con linea di rottura ed impresso "1 0" su un lato e "M M" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Ebixa 20 mg compressa rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosso chiaro tendente al grigio-rosso, con impresso "20" su un lato e "MEM" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer.

Posologia

La terapia deve essere iniziata esclusivamente se la persona che assiste il paziente si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del farmaco al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le attuali linee guida. La tollerabilità e il dosaggio di memantina cloridrato andrebbero regolarmente rivalutati, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Pertanto, il beneficio clinico di memantina cloridrato e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente andrebbero regolarmente rivalutati secondo le linee guida cliniche aggiornate.

La terapia di mantenimento può essere continuata fino a quando è presente un beneficio terapeutico e il paziente tollera il trattamento con memantina. E' opportuno considerare di sospendere il trattamento quando non vi è più evidenza di un effetto terapeutico o se il paziente non tollera il trattamento.

Adulti:

Titolazione della dose

La dose massima giornaliera è di 20 mg. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati la dose di mantenimento si raggiunge aumentando di 5 mg per settimana per le prime 3 settimane come segue:

Prima settimana (giorno 1-7):

Il paziente deve assumere mezza compressa da 10 mg rivestita con film (5 mg) una volta al giorno per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14):

Il paziente deve assumere una compressa da 10 mg rivestita con film (10 mg) una volta al giorno per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21):

Il paziente deve assumere una compressa e mezza da 10 mg rivestita con film (15 mg) una volta al giorno per 7 giorni.

Dalla quarta settimana in poi:

Il paziente deve assumere due compresse da 10 mg rivestite con film (20 mg) o una compressa rivestita con film da 20 mg al giorno.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno.

Anziani:

Sulla base degli studi clinici, la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (due compresse rivestite con film da 10 mg o una compressa rivestita con film da 20 mg una volta al giorno) come descritto sopra.

Compromissione della funzionalità renale: Nei pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa (clearance della creatinina 50-80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno. Se ben tollerata dopo almeno 7 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 20 mg al giorno, in accordo allo schema di titolazione standard. Nei pazienti con compromissione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina 5 - 29 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno.

Compromissione della funzionalità epatica: In pazienti con funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (Child-Pugh A e Child-Pugh B), non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di memantina in pazienti con compromissione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Ebixa è sconsigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Popolazione pediatrica:

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ebixa deve essere somministrato per via orale una volta al giorno e deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora. Le compresse rivestite con film possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia.

Evitare l'uso concomitante di antagonisti-N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina, o destrometorfano. Questi composti agiscono sullo stesso sistema recettoriale di memantina, quindi le reazioni avverse (principalmente a livello del sistema nervoso centrale - SNC) possono essere più frequenti o più evidenti (vedere anche paragrafo 4.5).

Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine (vedere paragrafo 5.2 "Eliminazione") richiedono un accurato controllo del paziente. Questi fattori includono drastici cambiamenti di alimentazione, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, o una eccessiva ingestione di soluzioni tampone alcalinizzanti per lo stomaco (antiacidi). Anche il pH delle urine può aumentare a causa di acidosi tubulare renale (RTA) o gravi infezioni del tratto urinario da *Proteus*.

Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia non compensata (NYHA III-IV) o ipertensione non controllata. Di conseguenza, è disponibile un numero limitato di dati ed i pazienti con tali condizioni cliniche vanno tenuti sotto controllo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo di azione di memantina possono verificarsi le seguenti interazioni:

- La modalità d'azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici e anticolinergici possono essere aumentati durante il trattamento concomitante di antagonisti-NMDA, come memantina. Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti. La somministrazione concomitante di memantina con agenti antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento del dosaggio.
- Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i composti sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per ketamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso clinico pubblicato sul possibile rischio derivante dall'associazione tra memantina e fenitoina.
- Altri principi attivi come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto renale cationico dell'amantadina, possono interagire anche con memantina, portando ad un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici.
- Vi può essere la possibilità di una riduzione dei livelli sierici di idroclorotiazide in caso di somministrazione concomitante di memantina con idroclorotiazide o con prodotti contenenti associazioni con idroclorotiazide.
- Durante l'esperienza post-marketing, sono stati segnalati casi isolati di aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) in pazienti in trattamento concomitante con warfarin. Per quanto non sia stato stabilito un rapporto causale, si consiglia uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina o dell'INR nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali.

In studi di farmacocinetica a dose singola (PK), in soggetti giovani sani, non sono state osservate interazioni principio attivo-principio attivo rilevanti tra memantina e gliburide/metformina o donepezil.

In uno studio clinico in giovani volontari sani, non si sono osservati effetti rilevanti di memantina sulla farmacocinetica di galantamina.

La memantina non ha inibito CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o sulfatazione *in vitro*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono o sono disponibili solo dati limitati sull'uso di memantina in donne in gravidanza. Studi su animali indicano che esiste una possibile riduzione della crescita intrauterina per livelli di esposizione al farmaco identici o lievemente più alti dei livelli di esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Non assumere memantina in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se memantina sia escreta con il latte materno, ma considerata la lipofilia della sostanza, è probabile che tale passaggio avvenga. Le donne che assumono memantina non devono allattare.

Fertilità

Non sono state osservate reazioni avverse a memantina sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Generalmente la malattia di Alzheimer di grado da moderato a severo può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Ebixa altera in modo da lieve a moderato la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a severa, che hanno coinvolto 1.784 pazienti trattati con Ebixa e 1.595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con Ebixa non differiva da quelli trattati con placebo; le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse che si sono manifestate con una più elevata incidenza nel gruppo trattato con Ebixa rispetto a quello trattato con placebo sono stati vertigini (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9%), stipsi (4,6% vs 2,6%) sonnolenza (3,4% vs 2,2%) e ipertensione (4,1% vs 2,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con Ebixa e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non note (non valutabili dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	FREQUENZA	REAZIONE AVVERSA
Infezioni ed infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni	Sonnolenza
	Non comuni	Confusione
	Non comuni	Allucinazioni ¹
	Non note	Reazioni psicotiche ²
Alterazioni del sistema nervoso	Comuni	Vertigini
	Comuni	Disturbi dell'equilibrio
	Non comuni	Disturbi dell'andatura
	Molto rare	Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni	Stipsi
	Non comuni	Vomito
	Non note	Pancreatite ²
Patologie epatobiliari	Comuni	Prova di funzionalità epatica elevata
	Non note	Epatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Cefalea
	Non comuni	Fatica

¹ Le allucinazioni sono state osservate principalmente nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado severo.

² Casi isolati riportati durante l'esperienza post-marketing.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing queste reazioni sono state riportate in pazienti trattati con Ebixa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Solo una limitata esperienza circa il sovradosaggio è disponibile dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

Sintomi:

Sovradosaggi relativamente alti (rispettivamente 200 mg e 105 mg al giorno per 3 giorni) sono stati associati a sintomi di stanchezza, debolezza e/o diarrea o a nessun sintomo. Nei casi di sovradosaggio con dose inferiore a 140 mg o sconosciuta, i pazienti hanno mostrato sintomi a carico del sistema nervoso centrale (confusione, senso di eccessiva stanchezza, sonnolenza, vertigini, agitazione, aggressività, allucinazioni e disturbi dell'andatura) e/o di origine gastrointestinale (vomito e diarrea).

Nel caso più estremo di sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto all'assunzione orale di un totale di 2000 mg di memantina con effetti sul sistema nervoso centrale (coma per 10 giorni, ed in seguito diplopia ed agitazione). Il paziente ha ricevuto un trattamento sintomatico e plasmaferesi. Il paziente è guarito senza riportare postumi permanenti.

Anche in un altro caso di elevato sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto e si è rimesso. Il paziente ha assunto per via orale 400 mg di memantina. Il paziente ha manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali irrequietezza, psicosi, allucinazioni visive, proconvulsività, sonnolenza, stupore ed incoscienza.

Trattamento:

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico. Non esiste un antidoto specifico per l'intossicazione o il sovradosaggio. Devono essere utilizzate, quando appropriate, le procedure cliniche standard di rimozione del principio attivo, quali, ad esempio, lavanda gastrica, medicinali a base di carbone attivo (interruzione del potenziale ricircolo entero-epatico), acidificazione delle urine, diuresi forzata.

In caso di segni e sintomi di sovrastimolazione generale del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere preso in considerazione un attento trattamento clinico sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapica: Psicoanalitici. Altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01.

Esistono evidenze sempre maggiori che il malfunzionamento della neurotrasmissione glutamatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca sia alla manifestazione dei sintomi sia alla progressione della malattia nella demenza neurodegenerativa.

Memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Essa modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale.

Studi Clinici:

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale Mini Mental State Examination (MMSE)) al basale compreso tra 3 e 14 ha incluso 252 pazienti. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento con memantina nei confronti del placebo a 6 mesi (analisi dei casi osservati Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p=0,002$).

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 10 e 22) ha incluso 403 pazienti. I pazienti trattati con memantina hanno mostrato un migliore effetto, statisticamente significativo, rispetto al placebo sull'endpoint primario: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla 24^a settimana (last observation carried forward-LOCF). In un altro studio in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 11 e 23) sono stati randomizzati 470 pazienti. Nell'analisi primaria definita prospetticamente, non è stata raggiunta la significatività statistica all'endpoint primario di efficacia alla ventiquattresima settimana.

Una metanalisi di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale MMSE <20) relativa a sei studi di fase III, controllati con placebo, della durata di sei mesi, (inclusendo studi in monoterapia e studi in pazienti trattati con dosi stabili di inibitori dell'acetilcolinesterasi) hanno mostrato che era presente un effetto statisticamente significativo in favore del trattamento con memantina per i domini cognitivi, globali e funzionali. Quando i pazienti sono stati identificati relativamente al peggioramento concomitante in tutti e tre i domini, i risultati hanno mostrato l'effetto statisticamente significativo di memantina nel prevenire il peggioramento; il doppio dei pazienti trattati con placebo ha mostrato un peggioramento in tutti e tre i domini (21% vs. 11%, $p<0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con memantina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%. Il t_{max} è compreso tra 3 e 8 ore. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento di memantina.

Distribuzione:

Dosi giornaliere di 20 mg hanno portato a concentrazioni plasmatiche steady-state di memantina comprese tra 70 e 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) con notevoli variazioni tra i singoli individui. Con la somministrazione di dosi giornaliere comprese tra 5 e 30 mg, è stato calcolato un rapporto medio liquido cefalo-rachidiano LCR/siero di 0,52. Il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 l/kg. Circa il 45% di memantina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione:

Nell'uomo, circa l'80% del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4 e 6-idrossi-memantina, e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA. *In vitro* non è stato rilevato alcun metabolismo catalizzato da citocromo P 450.

In uno studio con ¹⁴C-memantina somministrata per via orale, in media l'84% della dose è stata recuperata entro 20 giorni, con oltre il 99% ad escrezione renale.

Eliminazione:

Memantina viene eliminata in maniera monoesponenziale con un $t_{1/2}$ terminale compreso tra le 60 e le 100 ore. In volontari con funzionalità renale normale, la clearance totale (Cl_{tot}) è pari a 170 ml/min/1,73 m² e parte della clearance renale totale avviene tramite secrezione tubulare.

La gestione al livello renale coinvolge anche il riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico. La percentuale di eliminazione renale di memantina in presenza di urine alcaline può essere ridotta di un fattore compreso tra 7 e 9 (vedere paragrafo 4.4). L'alcalinizzazione delle urine può risultare da modifiche drastiche nel regime dietetico, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti.

Linearità:

Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nel dosaggio compreso tra 10 e 40 mg.

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico:

Ad una dose di memantina di 20 mg al giorno i livelli di LCR corrispondono al valore k_i (k_i = costante di inibizione) di memantina, pari a 0,5 μmol nella corteccia frontale umana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi a breve termine sui ratti, memantina, come altri antagonisti-NMDA, ha indotto vacuolizzazione neuronale e necrosi (lesioni di Olney) solo in seguito a dosi che portano a concentrazioni sieriche di picco molto elevate. Atassia ed altri segni preclinici hanno preceduto la vacuolizzazione e la necrosi. Dal momento che gli effetti non sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori e animali diversi, la rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Alterazioni oculari sono state rilevate in maniera inconsistente in studi di tossicità a dose ripetuta nei roditori e nei cani, ma non nelle scimmie. Specifici esami oftalmoscopici negli studi clinici con memantina non hanno evidenziato alcuna alterazione oculare.

Nei roditori è stata osservata fosfolipidosi nei macrofagi polmonari causata da accumulo di memantina nei lisosomi. Questo effetto è noto da altri principi attivi con proprietà amfiliche cationiche. Esiste una possibile correlazione tra questo accumulo e la vacuolizzazione osservata nei polmoni. Questo effetto è stato rilevato esclusivamente a dosi elevate nei roditori. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Non è stata osservata alcuna genotossicità dopo test di memantina in analisi standard. Non c'è evidenza di cancerogenicità in studi che durano tutta la vita nei topi e nei ratti. Memantina non era teratogena nel ratto e nel coniglio, anche a dosi tossiche per la madre, e non sono stati notati effetti avversi di memantina sulla fertilità. Nel ratto è stata osservata una riduzione della crescita fetale a livelli di esposizione identici o leggermente superiori rispetto all'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nuclei compresse rivestite con film da 10/20 mg:

Cellulosa microcristallina
Sodio croscarmellosio
Acido silicico colloidale anidro
Magnesio stearato

Rivestimento compresse rivestite con film da 10/20 mg:

Idrossi-propil-metil-cellulosa
Macrogol 400
Diossido di titanio

In aggiunta per compresse rivestite con film da 10 mg
Ossido di ferro giallo

In aggiunta per compresse rivestite con film da 20 mg
Ossido di ferro giallo e rosso

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: blister di PVDC/PE/PVC/alluminio o blister di PP/alluminio

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28, 30, 42, 50, 56, 70, 84, 98, 100, 112 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple contenente 980 (10 confezioni da 98) e 1000 (20 confezioni da 50) compresse rivestite con film.

Blister perforati divisibili in dosi unitarie: blister di PVDC/PE/PVC/alluminio o blister di PP/alluminio.

Confezioni da 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple contenente 840 (20 x 42) compresse rivestite con film.

Blister perforati divisibili in dosi unitarie: blister di PVDC/PE/PVC/alluminio o blister di PP/alluminio.

Confezioni da 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/001-003

EU/1/02/219/007-012

EU/1/02/219/014-021

EU/1/02/219/023-035

EU/1/02/219/037-049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 maggio 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 15 maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 5 mg/erogazione, soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni attivazione dell'erogatore (una pressione della pompa verso il basso) eroga 0,5 ml di soluzione contenenti 5 mg di memantina cloridrato, equivalenti a 4,16 mg di memantina.

Eccipienti con effetti noti: Ogni millilitro di soluzione contiene 100 mg di sorbitolo (E420) e 0,5 mg di potassio, vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

La soluzione è trasparente e incolore, tendente al giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer.

Posologia

La terapia deve essere cominciata esclusivamente se la persona che assiste il paziente si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del prodotto medicinale al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le attuali linee guida. La tollerabilità e il dosaggio di memantina cloridrato andrebbero regolarmente rivalutati, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Pertanto, il beneficio clinico di memantina cloridrato e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente andrebbero regolarmente rivalutati secondo le linee guida cliniche aggiornate. La terapia di mantenimento può essere continuata fino a quando è presente un beneficio terapeutico e il paziente tollera il trattamento con memantina. E' opportuno considerare di sospendere il trattamento quando non vi è più evidenza di un effetto terapeutico o se il paziente non tollera il trattamento.

Adulti

Titolazione della dose

La dose massima giornaliera è di 20 mg una volta al giorno. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati, la dose di mantenimento si ottiene aumentando 5 mg per settimana per le prime 3 settimane come segue:

Prima settimana (giorno 1-7):

Il paziente deve assumere 0,5 ml di soluzione (5 mg) equivalenti ad una pressione della pompa verso il basso al giorno per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14):

Il paziente deve assumere 1 ml di soluzione (10 mg) equivalente a due pressioni della pompa verso il basso al giorno per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21):

Il paziente deve assumere 1,5 ml di soluzione (15 mg) equivalenti a tre pressioni della pompa verso il basso al giorno per 7 giorni.

Dalla quarta settimana in poi:

Il paziente deve assumere 2 ml di soluzione (20 mg) equivalenti a quattro pressioni della pompa verso il basso, una volta al giorno.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno.

Anziani

Sulla base degli studi clinici, la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (2 ml di soluzione, equivalenti a quattro pressioni della pompa verso il basso) come descritto sopra.

Compromissione della funzionalità renale: Nei pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa (clearance della creatinina 50 – 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg (1 ml di soluzione, equivalente a due pressioni della pompa verso il basso). Se ben tollerata dopo almeno 7 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 20 mg al giorno, in accordo allo schema di titolazione standard. Nei pazienti con compromissione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina 5 – 29 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg (1 ml di soluzione, equivalente a due pressioni della pompa verso il basso) al giorno.

Compromissione della funzionalità epatica: In pazienti con funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (Child-Pugh A e Child-Pugh B), non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di memantina in pazienti con compromissione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Ebixa non è consigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ebixa deve essere assunto per via orale ogni giorno, una volta al giorno, alla stessa ora. La soluzione può essere assunta vicino o lontano dai pasti. La soluzione non deve essere versata o erogata direttamente in bocca dal flacone o dalla pompa erogatrice, ma deve essere dosata utilizzando la pompa in un cucchiaino o in un bicchiere d'acqua.

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione e la manipolazione del medicinale vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia.

Evitare l'uso concomitante di altri antagonisti- N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina, o destrometorfano. Questi composti agiscono sullo stesso sistema recettoriale di memantina, quindi le reazioni avverse (principalmente a livello del sistema nervoso centrale-SNC) possono essere più frequenti o più evidenti (vedere anche paragrafo 4.5).

Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine (vedere paragrafo 5.2 "Eliminazione") richiedono un accurato controllo del paziente. Questi fattori includono drastici cambiamenti di alimentazione, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, o una eccessiva ingestione di soluzioni tampone alcalinizzanti per lo stomaco (antiacidi). Anche il pH delle urine può aumentare a causa di acidosi tubulare renale (RTA) o gravi infezioni del tratto urinario da *Proteus*.

Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia non compensata (NYHA III-IV), o ipertensione non controllata. Di conseguenza, è disponibile un numero limitato di dati ed i pazienti con tali condizioni cliniche vanno tenuti sotto controllo.

Eccipienti: La soluzione orale contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo di azione di memantina possono verificarsi le seguenti interazioni:

- La modalità d'azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici e anticolinergici possono essere aumentati durante il trattamento concomitante di antagonisti-NMDA, come memantina. Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti. La somministrazione concomitante di memantina con agentiantispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento del dosaggio.
- Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i composti sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per ketamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso clinico pubblicato sul possibile rischio derivante dall'associazione tra memantina e fenitoina.
- Altri principi attivi come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto renale cationico dell'amantadina, possono interagire anche con memantina, portando ad un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici.
- Vi può essere la possibilità di una riduzione dei livelli sierici di idroclorotiazide in caso di somministrazione concomitante di memantina con idroclorotiazide o con prodotti contenenti associazioni con idroclorotiazide.
- Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi isolati di aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) in pazienti in trattamento concomitante con warfarin. Per quanto non sia stato stabilito un rapporto causale, si consiglia uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina o dell'INR nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali.

In studi di farmacocinetica a dose singola (PK), in soggetti giovani sani, non sono state osservate interazioni principio attivo-principio attivo rilevanti tra memantina e gliburide/metformina o donepezil.

In uno studio clinico in giovani volontari sani, non si sono osservati effetti rilevanti di memantina sulla farmacocinetica di galantamina.

La memantina non ha inibito CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o sulfatazione *in vitro*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono o sono disponibili solo dati limitati sull'uso di memantina in donne in gravidanza. Studi su animali indicano che esiste una possibile riduzione della crescita intrauterina per livelli di esposizione al farmaco identici o lievemente più alti dei livelli di esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Non assumere la memantina in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se memantina sia escreta con il latte materno, ma considerata la lipofilia della sostanza, è probabile che tale passaggio avvenga. Le donne che assumono memantina non devono allattare.

Fertilità

Non sono state osservate reazioni avverse a memantina sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Generalmente la malattia di Alzheimer di grado da moderato a severo può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Ebixa altera in modo da lieve a moderato la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a severa, che hanno coinvolto 1.784 pazienti trattati con Ebixa e 1.595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con Ebixa non differiva da quelli trattati con placebo; le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse che si sono manifestate con una più elevata incidenza nel gruppo trattato con Ebixa rispetto a quello trattato con placebo sono stati vertigini (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9%), stipsi (4,6% vs 2,6%) sonnolenza (3,4% vs 2,2%) e ipertensione (4,1% vs 2,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con Ebixa e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non note (non valutabili dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	FREQUENZA	REAZIONE AVVERSA
Infezioni ed infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni	Sonnolenza
	Non comuni	Confusione
	Non comuni	Allucinazioni ¹
	Non note	Reazioni psicotiche ²
Alterazioni del sistema nervoso	Comuni	Vertigini
	Comuni	Disturbi dell'equilibrio
	Non comuni	Disturbi dell'andatura
	Molto rare	Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni	Stipsi
	Non comuni	Vomito
	Non note	Pancreatite ²
Patologie epatobiliari	Comuni	Prova di funzionalità epatica elevata
	Non note	Epatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Cefalea
	Non comuni	Fatica

¹ Le allucinazioni sono state osservate principalmente nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado severo.

² Casi isolati riportati durante l'esperienza post-marketing.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing queste reazioni sono state riportate in pazienti trattati con Ebixa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Solo una limitata esperienza circa il sovradosaggio è disponibile dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

Sintomi

Sovradosaggi relativamente alti (rispettivamente 200 mg e 105 mg al giorno per 3 giorni) sono stati associati a sintomi di stanchezza, debolezza e/o diarrea o a nessun sintomo. Nei casi di sovradosaggio con dose inferiore a 140 mg o sconosciuta, i pazienti hanno mostrato sintomi a carico del sistema nervoso centrale (confusione, senso di eccessiva stanchezza, sonnolenza, vertigini, agitazione, aggressività, allucinazioni e disturbi dell'andatura) e/o di origine gastrointestinale (vomito e diarrea).

Nel caso più estremo di sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto all'assunzione orale di un totale di 2000 mg di memantina con effetti sul sistema nervoso centrale (coma per 10 giorni, ed in seguito diplopia ed agitazione). Il paziente ha ricevuto un trattamento sintomatico e plasmateresi. Il paziente è guarito senza riportare postumi permanenti.

Anche in un altro caso di elevato sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto e si è rimesso. Il paziente ha assunto per via orale 400 mg di memantina. Il paziente ha manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali irrequietezza, psicosi, allucinazioni visive, proconvulsività, sonnolenza, stupore ed incoscienza.

Trattamento:

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico. Non esiste un antidoto specifico per l'intossicazione o il sovradosaggio. Devono essere utilizzate, quando appropriate, le procedure cliniche standard di rimozione del principio attivo, quali, ad esempio, lavanda gastrica, medicinali a base di carbone attivo (interruzione del potenziale ricircolo entero-epatico), acidificazione delle urine, diuresi forzata.

In caso di segni e sintomi di sovrastimolazione generale del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere preso in considerazione un attento trattamento clinico sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapica: Psicoanalitici. Altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01.

Esistono evidenze sempre maggiori che il malfunzionamento della neurotrasmissione glutamatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca sia alla manifestazione dei sintomi sia alla progressione della malattia nella demenza neurodegenerativa.

Memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Essa modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale.

Studi Clinici

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale Mini Mental State Examination (MMSE)) al basale compreso tra 3 e 14) ha incluso 252 pazienti. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento con memantina nei confronti del placebo a 6 mesi (analisi dei casi osservati Clinician's Interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p=0,002$).

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 10 e 22) ha incluso 403 pazienti. I pazienti trattati con memantina hanno mostrato un migliore effetto, statisticamente significativo, rispetto ai pazienti trattati con placebo sull'end point primario: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla 24^a settimana (last observation carried forward (LOCF)). In un altro studio in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 11 e 23) sono stati randomizzati 470 pazienti. Nell'analisi primaria definita prospetticamente, non è stata raggiunta la significatività statistica all'end point primario di efficacia alla ventiquattresima settimana.

Una metanalisi di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a severa (punteggio totale MMSE <20) relativa a sei studi di fase III, controllati con placebo, della durata di sei mesi, (inclusendo studi in monoterapia e studi in pazienti trattati con dosi stabili di inibitori dell'acetilcolinesterasi) hanno mostrato che era presente un effetto statisticamente significativo in favore del trattamento con memantina per i domini cognitivi, globali e funzionali. Quando i pazienti sono stati identificati relativamente al peggioramento concomitante in tutti e tre i domini, i risultati hanno mostrato l'effetto statisticamente significativo di memantina nel prevenire il peggioramento; il doppio dei pazienti trattati con placebo ha mostrato un peggioramento in tutti e tre i domini (21% vs. 11%, $p<0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con memantina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%. Il t_{max} è compreso tra 3 e 8 ore. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento di memantina.

Distribuzione

Dosi giornaliere di 20 mg hanno portato a concentrazioni plasmatiche steady-state di memantina comprese tra 70 e 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) con notevoli variazioni tra i singoli individui. Con la somministrazione di dosi giornaliere comprese tra 5 e 30 mg, è stato calcolato un rapporto medio liquido cefalo-rachidiano LCR/siero di 0,52. Il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 l/kg. Circa il 45% di memantina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Nell'uomo, circa l'80% del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4 e 6-idrossi-memantina, e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA. *In vitro* non è stato rilevato alcun metabolismo catalizzato da citocromo P 450.

In uno studio con ¹⁴C-memantina somministrata per via orale, in media l'84% della dose è stata recuperata entro 20 giorni, con oltre il 99% ad escrezione renale.

Eliminazione

Memantina viene eliminata in maniera monoesponenziale con un $t_{1/2}$ terminale compreso tra le 60 e le 100 ore. In volontari con funzionalità renale normale, la clearance totale (Cl_{tot}) è pari a 170 ml/min/1,73 m² e parte della clearance renale totale avviene tramite secrezione tubulare.

La gestione al livello renale coinvolge anche il riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico. La percentuale di eliminazione renale di memantina in presenza di urine alcaline può essere ridotta di un fattore compreso tra 7 e 9 (vedere paragrafo 4.4). L'alcalinizzazione delle urine può risultare da modifiche drastiche nel regime dietetico, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti.

Linearità

Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nel dosaggio compreso tra 10 e 40 mg.

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico

Ad una dose di memantina di 20 mg al giorno i livelli di LCR corrispondono al valore k_i (k_i = costante di inibizione) di memantina, pari a 0,5 μmol nella corteccia frontale umana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi a breve termine sui ratti, memantina, come altri antagonisti-NMDA, ha indotto vacuolizzazione neuronale e necrosi (lesioni di Olney) solo in seguito a dosi che portano a concentrazioni sieriche di picco molto elevate. Atassia ed altri segni preclinici hanno preceduto la vacuolizzazione e la necrosi. Dal momento che gli effetti non sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori e animali diversi, la rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Alterazioni oculari sono state rilevate in maniera inconsistente in studi di tossicità a dose ripetuta nei roditori e nei cani, ma non nelle scimmie. Specifici esami oftalmoscopici negli studi clinici con memantina non hanno evidenziato alcuna alterazione oculare.

Nei roditori è stata osservata fosfolipidosi nei macrofagi polmonari causata da accumulo di memantina nei lisosomi. Questo effetto è noto da altri principi attivi con proprietà amfiliche cationiche. Esiste una possibile correlazione tra questo accumulo e la vacuolizzazione osservata nei polmoni. Questo effetto è stato rilevato esclusivamente a dosi elevate nei roditori. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Non è stata osservata alcuna genotossicità dopo test di memantina in analisi standard. Non c'è evidenza di cancerogenicità in studi che durano tutta la vita nei topi e nei ratti. Memantina non era teratogena nel ratto e nel coniglio, anche a dosi tossiche per la madre, e non sono stati notati effetti avversi di memantina sulla fertilità. Nel ratto è stata osservata una riduzione della crescita fetale a livelli di esposizione identici o leggermente superiori rispetto all'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Potassio sorbato
Sorbitolo E420
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Una volta aperto, utilizzare il contenuto del flacone entro 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Il flacone con l'erogatore avvitato può essere conservato e trasportato soltanto in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro marrone da 50 ml (e 10 x 50 ml) (classe idrolitica II) e flaconi in vetro marrone da 100 ml (classe idrolitica III).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Prima del primo utilizzo, la pompa dosatrice deve essere avvitata sul flacone. Per rimuovere il tappo a vite dal flacone, il tappo deve essere girato in senso antiorario e svitato completamente (fig. 1)

1.



Montaggio della pompa dosatrice sul flacone:

L'erogatore deve essere rimosso dall'involucro di plastica (fig. 2) e posizionato sul flacone, inserendo con attenzione il tubo pescante di plastica nel flacone. L'erogatore deve quindi essere posato sul collo del flacone e avvitato in senso orario fino a che sarà saldamente attaccato (fig. 3). Per l'utilizzo designato, l'erogatore deve essere montato una sola volta all'inizio dell'uso e non deve essere più rimosso.

2.



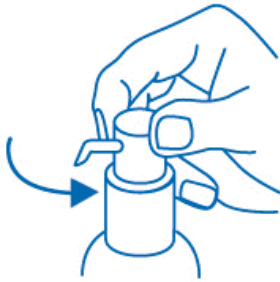
3.



Utilizzo della pompa per l'erogazione:

La testa della pompa dosatrice ha due posizioni ed è semplice da ruotare – in senso antiorario (posizione di sblocco) ed orario (posizione di blocco). La testa della pompa dosatrice non deve essere premuta verso il basso quando è nella posizione di blocco. La soluzione può essere erogata solo nella posizione di sblocco. Per fare questo, la testa della pompa dosatrice deve essere girata nella direzione della freccia per circa un ottavo di giro, fino a che si percepisce una resistenza (fig. 4)

4.

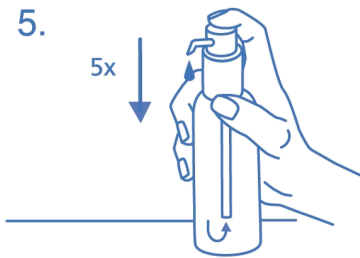


La pompa dosatrice è allora pronta per l'uso.

Preparazione della pompa dosatrice:

Quando viene utilizzata per la prima volta, la pompa dosatrice non eroga la corretta quantità di soluzione orale. Di conseguenza, la pompa deve essere preparata (attivata) premendo la testa della pompa dosatrice completamente verso il basso per cinque volte in sequenza (fig. 5).

5.



La soluzione così erogata deve essere eliminata. Le volte successive in cui la testa della pompa dosatrice sarà premuta completamente verso il basso (equivalente ad una pressione verso il basso della pompa), erogherà la dose corretta (1 pressione verso il basso della pompa è equivalente a 0,5 ml di soluzione orale e contiene 5 mg di principio attivo memantina cloridrato; fig. 6).

6.



Utilizzo corretto della pompa dosatrice:

Il flacone deve essere posizionato su una superficie piana, orizzontale, ad esempio su un tavolo, ed utilizzato solo in posizione verticale. Si deve tenere un bicchiere con un poco di acqua o un cucchiaino sotto l'ugello e la testa della pompa dosatrice deve essere premuta verso il basso in modo deciso ma tranquillo e regolare (non troppo lentamente), giù fino al punto di arresto (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



La testa della pompa dosatrice può quindi essere rilasciata ed è pronta per la successiva pressione verso il basso.

La pompa dosatrice può essere utilizzata solo con la soluzione di memantina cloridrato nel flacone fornito, non per altre sostanze o contenitori. Se la pompa non dovesse funzionare come descritto durante l'utilizzo raccomandato seguendo le istruzioni, il paziente deve consultare il medico curante o il farmacista. La pompa dosatrice deve essere bloccata dopo l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/005-006
EU/1/02/219/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 maggio 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 15 maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 5 mg compresse rivestite con film.
Ebixa 10 mg compresse rivestite con film.
Ebixa 15 mg compresse rivestite con film.
Ebixa 20 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di memantina cloridrato equivalente a 4,15 mg di memantina.
Ogni compressa contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.
Ogni compressa contiene 15 mg di memantina cloridrato equivalente a 12,46 mg di memantina.
Ogni compressa contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse da 5 mg rivestite con film sono di colore bianco, tendente al bianco sporco, ovali-oblunghe con impresso "5" su un lato e "MEM" sull'altro lato.

Le compresse da 10 mg rivestite con film sono di colore giallo pallido, tendente al giallo, di forma ovale, con linea di rottura ed impresso "1 0" su un lato e "M M" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Le compresse da 15 mg rivestite con film sono di colore arancione, tendente al grigio-arancione, ovali-oblunghe con impresso "15" su un lato e "MEM" sull'altro lato.

Le compresse da 20 mg rivestite con film sono di colore rosso chiaro, tendente al grigio-rosso, ovali-oblunghe con impresso "20" su un lato e "MEM" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer.

Posologia

La terapia deve essere cominciata esclusivamente se la persona che assiste il paziente si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del farmaco al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le attuali linee guida. La tollerabilità e il dosaggio di memantina cloridrato andrebbero regolarmente rivalutati, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Pertanto, il beneficio clinico di memantina cloridrato e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente andrebbero regolarmente rivalutati secondo le linee guida cliniche aggiornate. La terapia di mantenimento può essere continuata fino a quando è presente un beneficio terapeutico e il paziente tollera il trattamento con memantina. E' opportuno considerare di sospendere il trattamento quando non vi è più evidenza di un effetto terapeutico o se il paziente non tollera il trattamento.

Adulti

Titolazione della dose

La dose di partenza consigliata è di 5 mg al giorno ed è aumentata gradualmente nelle prime 4 settimane di trattamento fino a raggiungere la dose di mantenimento raccomandata secondo il seguente schema:

Prima settimana (giorno 1-7)

Il paziente deve assumere una compressa da 5 mg rivestita con film al giorno (bianco tendente a bianco sporco, ovale-oblunga) per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14)

Il paziente deve assumere una compressa da 10 mg rivestita con film al giorno (giallo pallido, tendente al giallo, ovale) per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21)

Il paziente deve assumere una compressa da 15 mg rivestita con film al giorno (grigio-arancione, ovale-oblunga) per 7 giorni.

Quarta settimana (giorno 22-28)

Il paziente deve assumere una compressa da 20 mg rivestita con film al giorno (grigio-rosso, ovale-oblunga) per 7 giorni.

La dose massima giornaliera è di 20 mg.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno.

Anziani

Sulla base degli studi clinici, la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (20 mg una volta al dì) come indicato sopra.

Compromissione della funzionalità renale: Nei pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa (clearance della creatinina 50-80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno. Se ben tollerata dopo almeno 7 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 20 mg al giorno, in accordo allo schema di titolazione standard. Nei pazienti con compromissione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina 5 – 29 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno.

Compromissione della funzionalità epatica: In pazienti con funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (Child-Pugh A e Child-Pugh B), non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di memantina in pazienti con compromissione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Ebixa non è consigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Popolazione pediatrica: Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ebixa deve essere somministrato per via orale una volta al giorno e deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora. Le compresse rivestite con film possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia.

Evitare l'uso concomitante di antagonisti-N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina, o destrometorfano. Questi composti agiscono sullo stesso sistema recettoriale di memantina, quindi le reazioni avverse (principalmente a livello del sistema nervoso centrale-SNC) possono essere più frequenti o più evidenti (vedere anche paragrafo 4.5).

Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine (vedere paragrafo 5.2 "Eliminazione") richiedono un accurato controllo del paziente. Questi fattori includono drastici cambiamenti di alimentazione, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, o una eccessiva ingestione di soluzioni tampone alcalinizzanti per lo stomaco. Anche il pH delle urine può aumentare a causa di acidosi tubulare renale (RTA) o gravi infezioni del tratto urinario da *Proteus*.

Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia non compensata (NYHA III-IV), o ipertensione non controllata. Di conseguenza, è disponibile un numero limitato di dati ed i pazienti con tali condizioni cliniche vanno tenuti sotto controllo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo di azione di memantina possono verificarsi le seguenti interazioni:

- La modalità d'azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici e anticolinergici possono essere aumentati durante il trattamento concomitante di antagonisti-NMDA, come memantina. Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti. La somministrazione concomitante di memantina con agenti antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento del dosaggio.
- Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i composti sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per ketamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso clinico pubblicato sul possibile rischio derivante dall'associazione tra memantina e fenitoina.
- Altri principi attivi come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto renale cationico dell'amantadina, possono interagire anche con memantina, portando ad un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici.
- Vi può essere la possibilità di una riduzione dei livelli sierici di idroclorotiazide in caso di somministrazione concomitante di memantina con idroclorotiazide o con prodotti contenenti associazioni con idroclorotiazide.
- Durante l'esperienza post-marketing, sono stati segnalati casi isolati di aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) in pazienti in trattamento concomitante con warfarin. Per quanto non sia stato stabilito un rapporto causale, si consiglia uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina o dell'INR nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali.

In studi di farmacocinetica a dose singola (PK), in soggetti giovani sani, non sono state osservate interazioni principio attivo-principio attivo rilevanti tra memantina e gliburide/metformina o donepezil.

In uno studio clinico in giovani volontari sani, non si sono osservati effetti rilevanti di memantina sulla farmacocinetica di galantamina.

La memantina non ha inibito CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o sulfatazione *in vitro*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono o sono disponibili solo dati limitati sull'uso di memantina in donne in gravidanza. Studi su animali indicano che esiste una possibile riduzione della crescita intrauterina per livelli di esposizione al farmaco identici o lievemente più alti dei livelli di esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Non assumere memantina in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se memantina sia escreta con il latte materno, ma considerata la lipofilia della sostanza, è probabile che tale passaggio avvenga. Le donne che assumono memantina non devono allattare.

Fertilità

Non sono state osservate reazioni avverse di memantina sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Generalmente la malattia di Alzheimer di grado da moderato a severo può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Ebixa altera in modo da lieve a moderato la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a severa, che hanno coinvolto 1,784 pazienti trattati con Ebixa e 1,595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con Ebixa non differiva da quelli trattati con placebo; le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse che si sono manifestate con una più elevata incidenza nel gruppo trattato con Ebixa rispetto a quello trattato con placebo sono stati vertigini (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9%), stipsi (4,6% vs 2,6%) sonnolenza (3,4% vs 2,2%) e ipertensione (4,1% vs 2,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con Ebixa e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non note (non valutabili dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	FREQUENZA	REAZIONE AVVERSA
Infezioni ed infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni	Sonnolenza
	Non comuni	Confusione
	Non comuni	Allucinazioni ¹
	Non note	Reazioni psicotiche ²
Alterazioni del sistema nervoso	Comuni	Vertigini
	Comuni	Disturbi dell'equilibrio
	Non comuni	Disturbi dell'andatura
	Molto rare	Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni	Stipsi
	Non comuni	Vomito
	Non note	Pancreatite ²
Patologie epatobiliari	Comuni	Prova di funzionalità epatica elevata
	Non note	Epatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Cefalea
	Non comuni	Fatica

¹ Le allucinazioni sono state osservate principalmente nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado severo.

² Casi isolati riportati durante l'esperienza post-marketing.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing queste reazioni sono state riportate in pazienti trattati con Ebixa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Solo una limitata esperienza circa il sovradosaggio è disponibile dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

Sintomi

Sovradosaggi relativamente alti (rispettivamente 200 mg e 105 mg al giorno per 3 giorni) sono stati associati a sintomi di stanchezza, debolezza e/o diarrea o a nessun sintomo. Nei casi di sovradosaggio con dose inferiore a 140 mg o sconosciuta, i pazienti hanno mostrato sintomi a carico del sistema nervoso centrale (confusione, senso di eccessiva stanchezza, sonnolenza, vertigini, agitazione, aggressività, allucinazioni e disturbi dell'andatura) e/o di origine gastrointestinale (vomito e diarrea).

Nel caso più estremo di sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto all'assunzione orale di un totale di 2000 mg di memantina con effetti sul sistema nervoso centrale (coma per 10 giorni, ed in seguito diplopia ed agitazione). Il paziente ha ricevuto un trattamento sintomatico e plasmaferesi. Il paziente è guarito senza riportare postumi permanenti.

Anche in un altro caso di elevato sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto e si è rimesso. Il paziente ha assunto per via orale 400 mg di memantina. Il paziente ha manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali irrequietezza, psicosi, allucinazioni visive, proconvulsività, sonnolenza, stupore ed incoscienza.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico. Non esiste un antidoto specifico per l'intossicazione o il sovradosaggio. Devono essere utilizzate, quando appropriate, le procedure cliniche standard di rimozione del principio attivo, quali, ad esempio, lavanda gastrica, medicinali a base di carbone attivo (interruzione del potenziale ricircolo entero-epatico), acidificazione delle urine, diuresi forzata.

In caso di segni e sintomi di sovrastimolazione generale del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere preso in considerazione un attento trattamento clinico sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapica: Psicoanalettici. Altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01.

Esistono evidenze sempre maggiori che il malfunzionamento della neurotrasmissione glutamatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca sia alla manifestazione dei sintomi sia alla progressione della malattia nella demenza neurodegenerativa.

Memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Essa modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale.

Studi Clinici:

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale nel Mini Mental State Examination (MMSE)) al basale compreso tra 3 e14) ha incluso 252 pazienti. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento con memantina nei confronti del placebo a 6 mesi (analisi dei casi osservati Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p=0,002$).

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 10 e 22) ha incluso 403 pazienti. I pazienti trattati con memantina hanno mostrato un migliore effetto, statisticamente significativo, rispetto al placebo sull'end point primario: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla 24^a settimana (last observation carried forward (LOCF)). In un altro studio in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 11 e 23) sono stati randomizzati 470 pazienti.

Nell'analisi primaria definita prospetticamente, non è stata raggiunta la significatività statistica all'end point primario di efficacia alla ventiquattresima settimana.

Una metanalisi di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale MMSE <20) relativa a sei studi di fase III, controllati con placebo, della durata di sei mesi, (inclusendo studi in monoterapia e studi in pazienti trattati con dosi stabili di inibitori dell'acetilcolinesterasi) hanno mostrato che era presente un effetto statisticamente significativo in favore del trattamento con memantina per i domini cognitivi, globali e funzionali. Quando i pazienti sono stati identificati relativamente al peggioramento concomitante in tutti e tre i domini, i risultati hanno mostrato l'effetto statisticamente significativo di memantina nel prevenire il peggioramento; il doppio dei pazienti trattati con placebo ha mostrato un peggioramento in tutti e tre i domini (21% vs. 11%, $p<0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con memantina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%. Il t_{max} è compreso tra 3 e 8 ore. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento di memantina.

Distribuzione

Dosi giornaliere di 20 mg hanno portato a concentrazioni plasmatiche steady-state di memantina comprese tra 70 e 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) con notevoli variazioni tra i singoli individui. Con la somministrazione di dosi giornaliere comprese tra 5 e 30 mg, è stato calcolato un rapporto medio liquido cefalo-rachidiano LCR/siero di 0,52. Il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 l/kg. Circa il 45% di memantina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Nell'uomo, circa l'80% del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4 e 6-idrossi-memantina, e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA. *In vitro* non è stato rilevato alcun metabolismo catalizzato da citocromo P 450.

In uno studio con ¹⁴C-memantina somministrata per via orale, in media l'84% della dose è stata recuperata entro 20 giorni, con oltre il 99% ad escrezione renale.

Eliminazione

Memantina viene eliminata in maniera monoesponenziale con un $t_{1/2}$ terminale compreso tra le 60 e le 100 ore. In volontari con funzionalità renale normale, la clearance totale (Cl_{tot}) è pari a 170 ml/min/1,73 m² e parte della clearance renale totale avviene tramite secrezione tubulare.

La gestione al livello renale coinvolge anche il riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico. La percentuale di eliminazione renale di memantina in presenza di urine alcaline può essere ridotta di un fattore compreso tra 7 e 9 (vedere paragrafo 4.4).

L'alcalinizzazione delle urine può risultare da modifiche drastiche nel regime dietetico, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti.

Linearità

Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nel dosaggio compreso tra 10 e 40 mg.

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico

Ad una dose di memantina di 20 mg al giorno i livelli di LCR corrispondono al valore k_i (k_i = costante di inibizione) di memantina, pari a 0,5 μmol nella corteccia frontale umana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi a breve termine sui ratti, memantina, come altri antagonisti-NMDA, ha indotto vacuolizzazione neuronale e necrosi (lesioni di Olney) solo in seguito a dosi che portano a concentrazioni sieriche di picco molto elevate. Atassia ed altri segni preclinici hanno preceduto la vacuolizzazione e la necrosi. Dal momento che gli effetti non sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori e animali diversi, la rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Alterazioni oculari sono state rilevate in maniera inconsistente in studi di tossicità a dose ripetuta nei roditori e nei cani, ma non nelle scimmie. Specifici esami oftalmoscopici negli studi clinici con memantina non hanno evidenziato alcuna alterazione oculare.

Nei roditori è stata osservata fosfolipidosi nei macrofagi polmonari causata da accumulo di memantina nei lisosomi. Questo effetto è noto da altri principi attivi con proprietà amfiliche cationiche. Esiste una possibile correlazione tra questo accumulo e la vacuolizzazione osservata nei polmoni. Questo effetto è stato rilevato esclusivamente a dosi elevate nei roditori. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Non è stata osservata alcuna genotossicità dopo test di memantina in analisi standard. Non c'è evidenza di cancerogenicità in studi che durano tutta la vita nei topi e nei ratti. Memantina non era teratogena nel ratto e nel coniglio, anche a dosi tossiche per la madre, e non sono stati notati effetti avversi di memantina sulla fertilità. Nel ratto è stata osservata una riduzione della crescita fetale a livelli di esposizione identici o leggermente superiori rispetto all'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse rivestite con film da 5/10/15/20 mg:

Cellulosa microcristallina
Sodio croscarmellosio
Acido silicico colloidale anidro
Magnesio Stearato

Rivestimento delle compresse rivestite con film da 5/10/15/20 mg:

Idrossi-propil-metil-cellulosa
Macrogol 400
Diossido di titanio

Eccipiente aggiuntivo per le compresse rivestite con film da 10 mg:

Ossido di ferro giallo

Eccipiente aggiuntivo per le compresse rivestite con film da 15 mg e 20 mg:

Ossido di ferro giallo e rosso

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene 28 compresse rivestite con film in 4 blister in PVDC/PE/PVC/Al o blister in PP/Al contenenti 7 compresse da 5 mg rivestite con film, 7 compresse da 10 mg rivestite con film, 7 compresse da 15 mg rivestite con film e 7 compresse da 20 mg rivestite con film .

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/022
EU/1/02/219/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 maggio 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 15 maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
DANIMARCA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (EURD) di cui all'articolo 107c (7) della direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti pubblicati sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali
- .
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

-

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
CARTONE PER CONFEZIONE BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film.
14 compresse rivestite con film.
28 compresse rivestite con film.
30 compresse rivestite con film.
42 compresse rivestite con film.
49 x 1 compresse rivestite con film.
50 compresse rivestite con film.
56 compresse rivestite con film.
56 x 1 compresse rivestite con film.
70 compresse rivestite con film.
84 compresse rivestite con film.
98 compresse rivestite con film.
98 x 1 compresse rivestite con film.
100 compresse rivestite con film.
100 x 1 compresse rivestite con film.
112 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/016 14 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/007 28 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/001 30 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/017 42 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/010 49 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/002 50 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/008 56 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/014 56 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/018 70 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/019 84 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/020 98 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/015 98 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/003 100 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/011 100 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/009 112 compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 10 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
SCATOLA PER CONFEZIONE INTERMEDIA / COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE
MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

50 compresse rivestite con film.

98 compresse rivestite con film.

Componente di una confezione multipla, non possono essere vendute separatamente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/021 980 (10 confezioni da 98) compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/012 1000 (20 confezioni da 50) compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 10 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO
INVOLUCRO ESTERNO DI CONFEZIONI MULTIPLE AVVOLTE CON PELLICOLA
(BLUE BOX COMPRESO)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

Confezione multipla: 980 (10 confezioni da 98) compresse rivestite con film.

Confezione multipla: 1000 (20 confezioni da 50) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/021 980 (10 confezioni da 98) compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/012 1000 (20 confezioni da 50) compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 10 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL BLISTER

BLISTER PER COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S

3. DATA DI SCADENZA

SCAD {MM.AAAA}
Vedi timbro a margine.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}
Vedi timbro a margine.

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

CARTONE ED ETICHETTATURA PER FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 5 mg/erogazione, soluzione orale
Memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni attivazione della pompa (una pressione verso il basso) eroga 0,5 ml di soluzione contenenti 5 mg di memantina cloridrato, equivalenti a 4,16 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

La soluzione contiene anche potassio sorbato e sorbitolo E420.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale.

50 ml.

100 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.
Una volta aperto, utilizzare il contenuto del flacone entro 3 mesi.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/005 50 ml.
EU/1/02/219/006 100 ml.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 5 mg/erogazione, soluzione orale

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA ED ETICHETTATURA PER FLACONE PER CONFEZIONE INTERMEDIA /
COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 5 mg/erogazione, soluzione orale
memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni attivazione della pompa (una pressione verso il basso) eroga 0,5 ml di soluzione contenenti 5 mg di memantina cloridrato, equivalenti a 4,16 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

La soluzione contiene anche potassio sorbato e sorbitolo E420.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

50 ml

Componente di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.
Una volta aperto, utilizzare il contenuto del flacone entro 3 mesi.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/013 500 ml (10 flaconi da 50 ml)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 5 mg/erogazione soluzione

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

INVOLUCRO ESTERNO DI CONFEZIONI MULTIPLE AVVOLTE CON PELLICOLA (BLUE BOX COMPRESO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 5 mg/erogazione, soluzione orale
memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni attivazione della pompa (una pressione verso il basso) eroga 0,5 ml di soluzione contenenti 5 mg di memantina cloridrato, equivalenti a 4,16 mg di memantina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

La soluzione contiene anche potassio sorbato e sorbitolo E420.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale.

Confezione multipla: 500 ml (10 flaconi da 50 ml) di soluzione orale.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.
Una volta aperto, utilizzare il contenuto del flacone entro 3 mesi.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/013 500 ml (10 flaconi da 50 ml)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 5 mg/erogazione soluzione

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CARTONE DA 28 COMPRESSE – CONFEZIONE PER TRATTAMENTO INIZIALE – PROGRAMMA PER 4 SETTIMANE DI TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 5 mg compresse rivestite con film.
Ebixa 10 mg compresse rivestite con film.
Ebixa 15 mg compresse rivestite con film.
Ebixa 20 mg compresse rivestite con film.
Memantina cloridrato.

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di memantina cloridrato equivalente a 4,15 mg di memantina.
Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.
Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di memantina cloridrato equivalente a 12,46 mg di memantina.
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione di inizio terapia
Ogni confezione di 28 compresse rivestite con film per un programma di 4 settimane di trattamento contiene:
7 compresse rivestite con film di Ebixa 5 mg.
7 compresse rivestite con film di Ebixa 10 mg.
7 compresse rivestite con film di Ebixa 15 mg.
7 compresse rivestite con film di Ebixa 20 mg.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Assumere una sola compressa al giorno.

Ebixa 5 mg
Memantina cloridrato
Settimana 1, Giorno 1 2 3 4 5 6 7
7 compresse rivestite con film Ebixa 5 mg

Ebixa 10 mg
Memantina cloridrato
Settimana 2, Giorno 8 9 10 11 12 13 14
7 compresse rivestite con film Ebixa 10 mg

Ebixa 15 mg
Memantina cloridrato
Settimana 3, Giorno 15 16 17 18 19 20 21
7 compresse rivestite con film Ebixa 15 mg

Ebixa 20 mg
Memantina cloridrato
Settimana 4, Giorno 22 23 24 25 26 27 28
7 compresse rivestite con film Ebixa 20 mg

Per la continuazione della terapia si consulti con il proprio medico.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Denmark

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/022 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/036 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CARTONE PER CONFEZIONE BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film.
14 compresse rivestite con film.
28 compresse rivestite con film.
42 compresse rivestite con film.
49 x 1 compresse rivestite con film.
56 compresse rivestite con film.
56 x 1 compresse rivestite con film.
70 compresse rivestite con film.
84 compresse rivestite con film.
98 compresse rivestite con film.
98 x 1 compresse rivestite con film.
100 x 1 compresse rivestite con film.
112 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/023 14 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/024 28 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/025 42 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/026 49 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/027 56 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/028 56 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/029 70 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/030 84 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/031 98 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/032 98 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/033 100 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/034 112 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/037 14 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/038 28 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/039 42 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/040 49 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/041 56 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/042 56 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/043 70 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/044 84 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/045 98 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/046 98 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/047 100 x 1 compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/048 112 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 20 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA PER CONFEZIONE INTERMEDIA / COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE
MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film
42 compresse rivestite con film.
Componente di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/035 840 (20 confezioni da 42) compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/049 840 (20 confezioni da 42) compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 20 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
INVOLUCRO ESTERNO DI CONFEZIONI MULTIPLE AVVOLTE CON PELLICOLA
(BLUE BOX COMPRESO)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

Confezione multipla: 840 (20 confezioni da 42) compresse rivestite con film. .

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM.AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL
MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE
MEDICINALE**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/219/035 840 (20 confezioni da 42) compresse rivestite con film.
EU/1/02/219/049 840 (20 confezioni da 42) compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ebixa 20 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

BLISTER PER COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S

3. DATA DI SCADENZA

SCAD {MM.AAAA}
Vedi timbro a margine.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}
Vedi timbro a margine.

5. ALTRO

Lun → Mar → Mer → Gio → Ven → Sab → Dom

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film Memantina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ebixa
3. Come prendere Ebixa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ebixa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve

Ebixa contiene il principio attivo memantina cloridrato. Esso appartiene a un gruppo di farmaci noti come farmaci anti-demenza.

La perdita della memoria nella malattia di Alzheimer deriva da un disturbo della trasmissione dei messaggi nel cervello. Il cervello contiene i cosiddetti recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) interessati nella trasmissione dei segnali nervosi importanti per l'apprendimento e per la memoria. Ebixa appartiene ad un gruppo di farmaci definiti antagonisti dei recettori NMDA. Ebixa agisce su questi recettori NMDA migliorando la trasmissione dei segnali nervosi e la memoria.

Ebixa è utilizzato per il trattamento dei pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Ebixa

Non prenda Ebixa

- se è allergico a memantina o ad uno qualsiasi dei altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ebixa

- se lei ha una storia di crisi epilettiche;
- se lei ha avuto di recente un infarto del miocardio (attacco cardiaco) o se soffre di insufficienza cardiaca congestizia o di pressione sanguigna alta non controllata.

In queste situazioni il trattamento va controllato attentamente ed i benefici clinici di Ebixa rivalutati dal proprio medico curante ad intervalli regolari.

In caso di malfunzionamento renale (problemi ai reni), il proprio medico curante deve monitorare attentamente la funzionalità renale e, se necessario, adattare di conseguenza il dosaggio di memantina.

Se soffre di acidosi tubulare renale (RTA, un eccesso di sostanze che formano acido nel sangue a causa di disfunzione renale (funzione renale insufficiente)) o infezioni gravi delle vie urinarie (la struttura che trasporta l'urina), il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Evitare l'assunzione concomitante di prodotti medicinali quali amantadina (per il trattamento della malattia di Parkinson), ketamina (una sostanza generalmente utilizzata come anestetico), destrometorfano (generalmente usato per la cura della tosse) e altri NMDA-antagonisti.

Bambini e adolescenti

Ebixa non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali ed Ebixa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, gli effetti dei seguenti medicinali potrebbero essere alterati da Ebixa e potrebbe essere necessario aggiustare la dose:

- amantadina, ketamina, destrometorfano
- dantrolene, baclofen
- cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina, nicotina
- idroclorotiazide (o combinazioni con idroclorotiazide)
- anticolinergici (sostanze generalmente impiegate per trattare disordini del movimento o crampi intestinali)
- anticonvulsivanti (sostanze impiegate per prevenire e trattare gli attacchi epilettici)
- barbiturici (sostanze generalmente impiegate per indurre il sonno)
- agonisti dopaminergici (sostanze come L-dopa, bromocriptina)
- neurolettici (sostanze utilizzate nel trattamento dei disturbi mentali)
- anticoagulanti orali.

In caso di ricovero in ospedale, informare il personale medico dell'assunzione di Ebixa.

Ebixa con cibi e bevande

Si rivolga al medico curante se ha modificato recentemente o intende modificare sostanzialmente il suo regime dietetico (ad esempio da una dieta normale ad una dieta strettamente vegetariana), in quanto il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non è raccomandato l'impiego di memantina in gravidanza.

Allattamento

Le donne che assumono Ebixa non devono allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico curante la consiglierà circa l'opportunità di guidare o di utilizzare macchinari con la sua patologia.

Inoltre, Ebixa può modificare la sua prontezza nel reagire, rendendo sconsigliabile la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

3. Come prendere Ebixa

Prenda sempre Ebixa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Consultare il medico o il farmacista in caso di dubbi.

La dose raccomandata di Ebixa per pazienti adulti e anziani è 20 mg una volta al giorno. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati raggiungere questa dose gradualmente seguendo questo schema posologico giornaliero:

settimana 1	mezza compressa da 10 mg
settimana 2	una compressa da 10 mg
settimana 3	una compressa e mezza da 10 mg
settimana 4 e successive	due compresse da 10 mg una volta al giorno

La dose iniziale abituale è di mezza compressa una volta al giorno (1 x 5 mg) per la prima settimana. Il dosaggio viene aumentato ad una compressa una volta al giorno (1 x 10 mg) nella seconda settimana e ad 1 compressa e mezza una volta al giorno la terza settimana. Dalla quarta settimana in poi, la dose abituale è pari a 2 compresse una volta al giorno (1 x 20 mg).

Dosaggio in pazienti con funzionalità renale ridotta

In caso di funzionalità renale ridotta, il medico curante potrebbe decidere un regime posologico adatto alle sue condizioni. In tal caso, il controllo della funzionalità renale ad intervalli regolari deve essere richiesto dal medico.

Somministrazione

Ebixa va somministrata per via orale una volta al giorno. Per trarre beneficio deve assumere il farmaco regolarmente ogni giorno alla stessa ora. Assumere le compresse con un po' d'acqua. Le compresse possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

Durata del trattamento

Continui ad assumere Ebixa finché ne trarrà beneficio. Il medico valuterà il trattamento ad intervalli regolari.

Se prende più Ebixa di quanto deve

- In generale, il sovradosaggio di Ebixa non è dannoso. Potrebbe verificarsi un numero maggiore di sintomi descritti nel paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

- In caso di notevole sovradosaggio di Ebixa, contattare il proprio medico curante in quanto potrebbe essere richiesto il suo intervento.

Se dimentica di prendere Ebixa

- Nel caso dimenticasse di assumere una dose, assumere la dose successiva all'ora stabilita.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In generale, gli effetti indesiderati osservati sono da lievi a moderati.

Comuni (colpisce da 1 a 10 persone su 100):

- Mal di testa, sonnolenza, stipsi, prove di funzionalità del fegato elevate, vertigini, disturbi dell'equilibrio, sensazione di mancanza di fiato, ipertensione e ipersensibilità al farmaco.

Non comuni (colpisce da 1 a 10 persone su 1000):

- Spossatezza, infezioni fungine, confusione, allucinazioni, vomito, disturbi dell'andatura, insufficienza cardiaca e coagulazione del sangue venoso (trombosi/ tromboembolismo)

Molto rari (colpisce meno di 1 persona su 10.000):

- Convulsioni

Non note (la frequenza non è valutabile dai dati disponibili):

- Infiammazione del pancreas, infiammazione del fegato (epatite), reazioni psicotiche.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing questi eventi sono stati riportati in pazienti trattati con Ebixa.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga a medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

5. Come conservare Ebixa

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ebixa

- Il principio attivo è memantina cloridrato. Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.
- Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosio, acido silicico colloidale anidro e magnesio stearato, nel nucleo della compressa; e, nel rivestimento della compressa, sono idrossi-propil-metil-cellulosa, macrogol 400 e diossido di titanio (E 171) e ossido di ferro giallo (E 172).

Come si presenta Ebixa e contenuto della confezione

Le compresse Ebixa si presentano come compresse rivestite con film, di colore giallo pallido, tendente al giallo, di forma ovale, con linea di rottura ed impresso "1 0" su un lato e "M M" sull'altro lato. Le compresse si possono dividere in dosi uguali.

Le compresse Ebixa sono disponibili in confezioni blister da 14, 28, 30, 42, 49 x 1, 50, 56, 56 x 1, 70, 84, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 112, 980 (10 x 98), o 1000 (20 x 50) compresse. Le confezioni 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film sono in blister in dosi unitarie.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

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

Per ulteriori informazioni su Ebixa, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Malta

H. Lundbeck A/S, Denmark
Tel: + 45 36301311

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

H. Lundbeck A/S, Taani
Tel: + 45 36301311

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 9108

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Ebixa 5 mg/erogazione, soluzione orale

Memantina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ebixa
3. Come prendere Ebixa
5. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ebixa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve

Ebixa contiene il principio attivo memantina cloridrato. Esso appartiene a un gruppo di farmaci noti come farmaci anti-demenza.

La perdita della memoria nella malattia di Alzheimer deriva da un disturbo della trasmissione dei messaggi nel cervello. Il cervello contiene i cosiddetti recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) interessati nella trasmissione dei segnali nervosi importanti per l'apprendimento e per la memoria. Ebixa appartiene ad un gruppo di farmaci definiti antagonisti dei recettori NMDA. Ebixa agisce su questi recettori NMDA, migliorando la trasmissione dei segnali nervosi e la memoria.

Ebixa è utilizzato per il trattamento dei pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Ebixa

Non prenda Ebixa

- se è allergico a memantina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ebixa

- se lei ha una storia di crisi epilettiche;
- se lei ha avuto di recente un infarto del miocardio (attacco cardiaco) o se soffre di insufficienza cardiaca congestizia o di pressione sanguigna alta non controllata.

In queste situazioni il trattamento va controllato attentamente ed i benefici clinici di Ebixa rivalutati dal proprio medico curante ad intervalli regolari.

In caso di malfunzionamento renale (problemi ai reni), il proprio medico curante deve monitorare attentamente la funzionalità renale e, se necessario, adattare di conseguenza il dosaggio di memantina.

Se soffre di acidosi tubulare renale (RTA, un eccesso di sostanze che formano acido nel sangue a causa di disfunzione renale (funzione renale insufficiente)) o infezioni gravi delle vie urinarie (la struttura che trasporta l'urina), il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Evitare l'assunzione concomitante di prodotti medicinali quali amantadina (per il trattamento della malattia di Parkinson), ketamina (una sostanza generalmente utilizzata come anestetico), destrometorfano (generalmente usato per la cura della tosse) e altri NMDA-antagonisti.

Bambini e adolescenti

Ebixa non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali ed Ebixa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, gli effetti dei seguenti medicinali potrebbero essere alterati da Ebixa e potrebbe essere necessario aggiustare la dose:

- amantadina, ketamina, destrometorfano
- dantrolene, baclofen
- cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina, nicotina
- idroclorotiazide (o combinazioni con idroclorotiazide)
- anticolinergici (sostanze generalmente impiegate per trattare disordini del movimento o crampi intestinali)
- anticonvulsivanti (sostanze impiegate per prevenire e trattare gli attacchi epilettici)
- barbiturici (sostanze generalmente impiegate per indurre il sonno)
- agonisti dopaminergici (sostanze come L-dopa, bromocriptina)
- neurolettici (sostanze utilizzate nel trattamento dei disturbi mentali)
- anticoagulanti orali.

In caso di ricovero in ospedale, informare il personale medico dell'assunzione di Ebixa.

Ebixa con cibi e bevande

Si rivolga al medico curante se ha modificato recentemente o intende modificare sostanzialmente il suo regime dietetico (ad esempio da una dieta normale ad una dieta strettamente vegetariana), in quanto il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non è raccomandato l'impiego di memantina in gravidanza.

Allattamento

Le donne che assumono Ebixa non devono allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico curante la consiglierà circa l'opportunità di guidare o di utilizzare macchinari con la sua patologia.

Inoltre, Ebixa può modificare la sua prontezza nel reagire, rendendo sconsigliabile la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

Ebixa contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene sorbitolo. Se le è stato comunicato dal medico che è intollerante ad alcuni zuccheri, contatti il suo medico prima di assumere questo medicinale. Il suo medico la consiglierà in merito.

Inoltre, questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, quindi essenzialmente senza potassio.

3. Come prendere Ebixa

Prenda sempre Ebixa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Consultare il medico o il farmacista in caso di dubbi.

Ogni pressione della pompa verso il basso contiene 5 mg di memantina cloridrato.

La dose raccomandata di Ebixa per pazienti adulti e anziani è di quattro pressioni della pompa dosatrice, equivalenti a 20 mg una volta al giorno. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati raggiungere questa dose gradualmente seguendo questo schema posologico giornaliero:

settimana 1	1 pressione della pompa dosatrice
settimana 2	2 pressioni della pompa dosatrice
settimana 3	3 pressioni della pompa dosatrice
settimana 4 e successive	4 pressioni della pompa dosatrice

La dose iniziale abituale è di 1 pressione della pompa dosatrice una volta al giorno (1x 5 mg) per la prima settimana. Il dosaggio viene aumentato a 2 pressioni della pompa dosatrice una volta al giorno (1x 10 mg) nella seconda settimana e a 3 pressioni della pompa dosatrice una volta al giorno la terza settimana. Dalla quarta settimana in poi, la dose consigliata è pari a 4 pressioni della pompa dosatrice una volta al giorno (1x 20 mg).

Dosaggio in pazienti con funzionalità renale ridotta

In caso di funzionalità renale ridotta, il medico curante potrebbe decidere un regime posologico adatto alle sue condizioni. In tal caso, il controllo della funzionalità renale ad intervalli regolari deve essere richiesto dal medico.

Somministrazione

Ebixa va somministrata per via orale una volta al giorno. Per trarre beneficio deve assumere il farmaco regolarmente ogni giorno alla stessa ora. Assumere la soluzione con un po' d'acqua. La soluzione può essere assunta vicino o lontano dai pasti.

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione e la manipolazione del prodotto, vedere alla fine di questo foglio illustrativo.

Durata del trattamento

Continui ad assumere Ebixa finché ne trarrà beneficio. Il medico valuterà il trattamento ad intervalli regolari.

Se prende più Ebixa di quanto deve

- In generale, il sovradosaggio di Ebixa non è dannoso. Potrebbe verificarsi un numero maggiore di sintomi descritti nel paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”.
- In caso di notevole sovradosaggio di Ebixa, contattare il proprio medico curante in quanto potrebbe essere richiesto il suo intervento.

Se dimentica di prendere Ebixa

- Nel caso dimenticasse di assumere una dose, assumere la dose successiva all’ora stabilita.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale , si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In generale, gli effetti indesiderati osservati sono da lievi a moderati.

Comuni (colpisce da 1 a 10 persone su 100):

- Mal di testa, sonnolenza, stipsi, prove di funzionalità del fegato elevate, vertigini, disturbi dell’equilibrio, sensazione di mancanza di fiato, ipertensione e ipersensibilità al farmaco.

Non comuni (colpisce da 1 a 10 persone su 1000):

- Spossatezza, infezioni fungine, confusione, allucinazioni, vomito, disturbi dell’andatura, insufficienza cardiaca e coagulazione del sangue venoso (trombosi/tromboembolismo).

Molto rari (colpisce meno di 1 persona su 10.000):

- Convulsioni

Non note (la frequenza non è valutabile dai dati disponibili):

- Infiammazione del pancreas, infiammazione del fegato (epatite), reazioni psicotiche.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l’esperienza post-marketing questi eventi sono stati riportati in pazienti trattati con Ebixa.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga a medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

5. Come conservare Ebixa

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sull'etichetta del flacone dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Una volta aperto, utilizzare il contenuto del flacone entro 3 mesi.

Il flacone con la pompa dosatrice avvitata deve essere conservato e trasportato soltanto in posizione verticale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ebixa

- Il principio attivo è memantina cloridrato . Ogni pressione della pompa eroga 0,5 ml di soluzione contenenti 5 mg di memantina cloridrato, equivalenti a 4,16 mg di memantina.
- Gli eccipienti sono potassio sorbato, sorbitolo E420, acqua purificata.

Come si presenta Ebixa e contenuto della confezione

Ebixa soluzione orale si presenta come una soluzione trasparente, incolore, tendente al giallo chiaro.

Ebixa soluzione orale è disponibile in flaconi da 50 ml, 100 ml o 10 x 50 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
-2500 Valby
Danimarca.

Per ulteriori informazioni su Ebixa, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Malta

H. Lundbeck A/S, Denmark
Tel: + 45 36301311

Deutschland
Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti
H. Lundbeck A/S, Taani
Tel: + 45 36301311

Ελλάδα
Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España
Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France
Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska
Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland
Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος
Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

Nederland
Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge
H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich
Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 9108

Polska
Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România
Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija
Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika
Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland
Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige
H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom
Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Istruzioni per il corretto utilizzo della pompa

La soluzione non deve essere versata o pompata direttamente in bocca dal flacone o dalla pompa. Misuri la dose in un cucchiaino o in un bicchiere d'acqua, utilizzando la pompa.

Tolga il tappo a vite dal flacone:

Il tappo deve essere girato in senso antiorario, svitato completamente e rimosso (fig. 1).

1.



Montaggio della pompa dosatrice sul flacone:

Estragga la pompa dosatrice dalla busta di plastica (fig. 2) e la posizioni sopra il flacone. Faccia scivolare con attenzione il tubo pescante di plastica nel flacone. Tenga la pompa dosatrice sopra il collo del flacone e la avviti in senso orario fino a che si incastra saldamente (fig. 3). La pompa dosatrice deve essere avvitata una sola volta quando si inizia ad utilizzarla e non deve mai essere svitata.

2.



3.



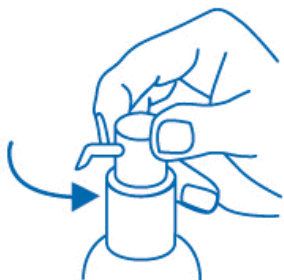
Come funziona la pompa dosatrice:

La testa della pompa dosatrice ha due posizioni ed è semplice da girare:

- in senso antiorario fino alla posizione sbloccata e
- in senso orario fino alla posizione bloccata.

La testa della pompa dosatrice non deve essere premuta verso il basso quando si trova nella posizione bloccata. La soluzione può essere erogata solo nella posizione sbloccata. Per sbloccare, giri la testa della pompa nella direzione della freccia fino a che non può essere girata oltre (circa un ottavo di giro, fig. 4). La pompa dosatrice è quindi pronta per l'uso.

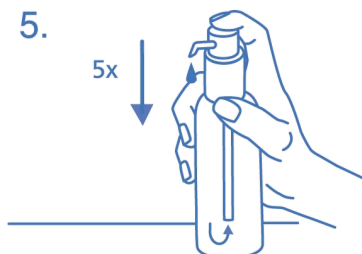
4.



Preparazione della pompa dosatrice:

Quando si utilizza per la prima volta, la pompa dosatrice non eroga la corretta quantità di soluzione orale. Di conseguenza, la pompa deve essere preparata (attivata) premendo la testa della pompa dosatrice verso il basso completamente per cinque volte in sequenza (fig. 5).

5.



La soluzione così erogata deve essere eliminata. Le successive volte in cui la testa della pompa dosatrice sarà premuta verso il basso completamente (equivalente a una erogazione della pompa), erogherà la dose corretta (fig. 6).

6.



Utilizzo corretto della pompa dosatrice:

Posizioni il flacone su una superficie piana, orizzontale, ad esempio il piano di un tavolo, e lo utilizzi solo in verticale. Tenga un bicchiere con un poco di acqua o un cucchiaino sotto l'ugello. Prema verso il basso la testa della pompa dosatrice in modo deciso ma tranquillo e regolare – non troppo lentamente (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



La testa della pompa dosatrice può quindi essere rilasciata ed è pronta per la successiva erogazione della pompa.

La pompa dosatrice deve essere utilizzata esclusivamente con la soluzione di Ebixa nel flacone fornito, non con altre sostanze o contenitori. Se la pompa non dovesse funzionare correttamente, consulti il Suo medico o il farmacista. Blocchi la pompa dosatrice dopo aver utilizzato Ebixa.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Ebixa 5 mg compresse rivestite con film
Ebixa 10 mg compresse rivestite con film
Ebixa 15 mg compresse rivestite con film
Ebixa 20 mg compresse rivestite con film
Memantina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ebixa
3. Come prendere Ebixa
6. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ebixa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve

Come funziona Ebixa

Ebixa contiene il principio attivo memantina cloridrato. Esso appartiene a un gruppo di farmaci noti come farmaci anti-demenza.

La perdita della memoria nella malattia di Alzheimer deriva da un disturbo della trasmissione dei messaggi nel cervello. Il cervello contiene i cosiddetti recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) interessati nella trasmissione dei segnali nervosi importanti per l'apprendimento e per la memoria. Ebixa appartiene ad un gruppo di farmaci definiti antagonisti dei recettori NMDA. Ebixa agisce su questi recettori NMDA, migliorando la trasmissione dei segnali nervosi e la memoria.

Ebixa è utilizzato per il trattamento dei pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Ebixa

Non prenda Ebixa

- se è allergico a memantina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ebixa

- se lei ha una storia di crisi epilettiche;

- se lei ha avuto di recente un infarto del miocardio (attacco cardiaco) o se soffre di insufficienza cardiaca congestizia o di pressione sanguigna alta non controllata.

In queste situazioni il trattamento va controllato attentamente ed i benefici clinici di Ebixa rivalutati dal proprio medico curante ad intervalli regolari.

In caso di malfunzionamento renale (problemi ai reni), il proprio medico curante deve monitorare attentamente la funzionalità renale e, se necessario, adattare di conseguenza il dosaggio di memantina.

Se soffre di acidosi tubulare renale (RTA, un eccesso di sostanze che formano acido nel sangue a causa di disfunzione renale (funzione renale insufficiente)) o infezioni gravi delle vie urinarie (la struttura che trasporta l'urina), il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Evitare l'assunzione concomitante di prodotti medicinali quali amantadina (per il trattamento della malattia di Parkinson), ketamina (una sostanza generalmente utilizzata come anestetico), destrometorfano (generalmente usato per la cura della tosse) e altri NMDA-antagonisti.

Bambini e adolescenti

Ebixa non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali ed Ebixa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, gli effetti dei seguenti medicinali potrebbero essere alterati da Ebixa e potrebbe essere necessario aggiustare la dose:

- amantadina, ketamina, destrometorfano
- dantrolene, baclofen
- cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina, nicotina
- idroclorotiazide (o combinazioni con idroclorotiazide)
- anticolinergici (sostanze generalmente impiegate per trattare disordini del movimento o crampi intestinali)
- anticonvulsivanti (sostanze impiegate per prevenire e trattare gli attacchi epilettici)
- barbiturici (sostanze generalmente impiegate per indurre il sonno)
- agonisti dopaminergici (sostanze come L-dopa, bromocriptina)
- neurolettici (sostanze utilizzate nel trattamento dei disturbi mentali)
- anticoagulanti orali.

In caso di ricovero in ospedale, informare il personale medico dell'assunzione di Ebixa.

Ebixa con cibi e bevande

Si rivolga al medico curante se ha modificato recentemente o intende modificare sostanzialmente il suo regime dietetico (ad esempio da una dieta normale ad una dieta strettamente vegetariana), in quanto il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non è raccomandato l'impiego di memantina in gravidanza.

Allattamento

Le donne che assumono Ebixa non devono allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico curante la consiglierà circa l'opportunità di guidare o di utilizzare macchinari con la sua patologia.

Inoltre, Ebixa può modificare la sua prontezza nel reagire, rendendo sconsigliabile la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

3. Come prendere Ebixa

La confezione di Ebixa per trattamento iniziale deve essere utilizzata solamente all'inizio del trattamento con Ebixa. Prenda sempre Ebixa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Consultare il medico o il farmacista in caso di dubbi.

La dose raccomandata di Ebixa di 20 mg al giorno si raggiunge con un aumento graduale della dose di Ebixa durante le prime 3 settimane di trattamento. Lo schema di trattamento è indicato anche per la confezione di trattamento iniziale. Assumere una compressa una volta al giorno.

Prima settimana (giorno 1-7):

Assumere una compressa da 5 mg rivestita con film una volta al giorno (bianco tendente a bianco sporco, ovale-oblunga) per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14):

Assumere una compressa da 10 mg rivestita con film una volta al giorno (giallo pallido, tendente al giallo, ovale) per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21):

Assumere una compressa da 15 mg rivestita con film una volta al giorno (grigio-arancione, ovale-oblunga) per 7 giorni.

Quarta settimana (giorno 22-28):

Assumere una compressa da 20 mg rivestita con film al giorno (grigio-rosso, ovale-oblunga) per 7 giorni.

settimana 1	5 mg compressa
settimana 2	10 mg compressa
settimana 3	15 mg compressa
settimana 4 e successive	20 mg compresse una volta al giorno

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno. Per la continuazione della terapia si consulti il proprio medico.

Dosaggio in pazienti con funzionalità renale ridotta

In caso di funzionalità renale ridotta, il medico curante potrebbe decidere un regime posologico adatto alle sue condizioni. In tal caso, il controllo della funzionalità renale ad intervalli regolari deve essere richiesto dal medico.

Somministrazione

Ebixa va somministrata per via orale una volta al giorno. Per trarre beneficio deve assumere il farmaco regolarmente ogni giorno alla stessa ora. Assumere le compresse con un po' d'acqua. Le compresse possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

Durata del trattamento

Continui ad assumere Ebixa finché ne trarrà beneficio. Il medico valuterà il trattamento ad intervalli regolari.

Se prende più Ebixa di quanto deve

- In generale, il sovradosaggio di Ebixa non è dannoso. Potrebbe verificarsi un numero maggiore di sintomi descritti nel paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".
- In caso di notevole sovradosaggio di Ebixa, contattare il proprio medico curante in quanto potrebbe essere richiesto il suo intervento.

Se dimentica di prendere Ebixa

- Nel caso dimenticasse di assumere una dose, assumere la dose successiva all'ora stabilita.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In generale, gli effetti indesiderati osservati sono da lievi a moderati.

Comuni (colpisce da 1 a 10 persone su 100):

- Mal di testa, sonnolenza, stipsi, prove di funzionalità del fegato elevate, vertigini, disturbi dell'equilibrio, sensazione di mancanza di fiato, ipertensione e ipersensibilità al farmaco.

Non comuni (colpisce da 1 a 10 persone su 1000):

- Spossatezza, infezioni fungine, confusione, allucinazioni, vomito, disturbi dell'andatura, insufficienza cardiaca e coagulazione del sangue venoso (trombosi/ tromboembolismo).

Molto rari (colpisce meno di 1 persona su 10.000):

- Convulsioni

Non note (la frequenza non è valutabile dai dati disponibili):

- Infiammazione del pancreas, infiammazione del fegato (epatite), reazioni psicotiche.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing questi eventi sono stati riportati in pazienti trattati con Ebixa.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga a medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il

sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

5. Come conservare Ebixa

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sui blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ebixa

- Il principio attivo è memantina cloridrato. Ogni compressa contiene 5/10/15/20 mg di memantina cloridrato equivalente a 4,15/8,31/12,46/16,62 mg di memantina.
- Gli eccipienti di Ebixa 5/10/15 e 20 mg compresse rivestite con film sono cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosio, acido silicico colloidale anidro e magnesio stearato, nel nucleo della compressa; e, nel rivestimento della compressa, sono idrossi-propil-metil-cellulosa, macrogol 400, diossido di titanio (E 171) e l'eccipiente addizionale ossido di ferro giallo (E 172) per Ebixa 10 mg compresse rivestite con film, e gli eccipienti addizionali ossido di ferro giallo e rosso (E 172) per Ebixa 15 mg ed Ebixa 20 mg compresse rivestite con film.

Come si presenta Ebixa e contenuto della confezione

Ebixa 5 mg compresse rivestite con film sono di colore bianco, tendenti al bianco sporco, ovali-oblunghe con impresso "5" su un lato e "MEM" sull'altro lato.

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film sono di colore giallo pallido, tendente al giallo, di forma ovale, con linea di rottura ed impresso "10" su un lato e "M M" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Ebixa 15 mg compresse rivestite con film sono di colore arancione, tendenti al grigio-arancione, ovali-oblunghe con impresso "15" su un lato e "MEM" sull'altro lato.

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film sono di colore rosso chiaro, tendenti al grigio-rosso, ovali-oblunghe con impresso "20" su un lato e "MEM" sull'altro lato.

La confezione per trattamento iniziale contiene 28 compresse in 4 blister con 7 compresse di Ebixa 5 mg, 7 compresse di Ebixa 10 mg, 7 compresse di Ebixa 15 mg e 7 compresse di Ebixa 20 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca.

Per ulteriori informazioni su Ebixa, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

H. Lundbeck A/S, Taani
Tel: + 45 36301311

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Lietuva

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S, Denmark
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 9108

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

Latvija

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film Memantina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ebixa
3. Come prendere Ebixa
7. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ebixa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve

Ebixa contiene il principio attivo memantina cloridrato. Esso appartiene a un gruppo di farmaci noti come farmaci anti-demenza.

La perdita della memoria nella malattia di Alzheimer deriva da un disturbo della trasmissione dei messaggi nel cervello. Il cervello contiene i cosiddetti recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) interessati nella trasmissione dei segnali nervosi importanti per l'apprendimento e per la memoria. Ebixa appartiene ad un gruppo di farmaci definiti antagonisti dei recettori NMDA. Ebixa agisce su questi recettori NMDA, migliorando la trasmissione dei segnali nervosi e la memoria.

Ebixa è utilizzato per il trattamento dei pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

2. Prima di prendere Ebixa

Non prenda Ebixa

- se è allergico a memantina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ebixa

- se lei ha una storia di crisi epilettiche;
- se lei ha avuto di recente un infarto del miocardio (attacco cardiaco) o se soffre di insufficienza cardiaca congestizia o di pressione sanguigna alta non controllata.

In queste situazioni il trattamento va controllato attentamente ed i benefici clinici di Ebixa rivalutati dal proprio medico curante ad intervalli regolari.

In caso di malfunzionamento renale (problemi ai reni), il proprio medico curante deve monitorare attentamente la funzionalità renale e, se necessario, adattare di conseguenza il dosaggio di memantina.

Se soffre di acidosi tubulare renale (RTA, un eccesso di sostanze che formano acido nel sangue a causa di disfunzione renale (funzione renale insufficiente)) o infezioni gravi delle vie urinarie (la struttura che trasporta l'urina), il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Evitare l'assunzione concomitante di prodotti medicinali quali amantadina (per il trattamento della malattia di Parkinson), ketamina (una sostanza generalmente utilizzata come anestetico), destrometorfano (generalmente usato per la cura della tosse) e altri NMDA-antagonisti.

Bambini e adolescenti

Ebixa non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali ed Ebixa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, gli effetti dei seguenti medicinali potrebbero essere alterati da Ebixa e potrebbe essere necessario aggiustare la dose:

- amantadina, ketamina, destrometorfano
- dantrolene, baclofen
- cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina, nicotina
- idroclorotiazide (o combinazioni con idroclorotiazide)
- anticolinergici (sostanze generalmente impiegate per trattare disordini del movimento o crampi intestinali)
- anticonvulsivanti (sostanze impiegate per prevenire e trattare gli attacchi epilettici)
- barbiturici (sostanze generalmente impiegate per indurre il sonno)
- agonisti dopaminergici (sostanze come L-dopa, bromocriptina)
- neurolettici (sostanze utilizzate nel trattamento dei disturbi mentali)
- anticoagulanti orali.

In caso di ricovero in ospedale, informare il personale medico dell'assunzione di Ebixa.

Ebixa con cibi e bevande

Si rivolga al medico curante se ha modificato recentemente o intende modificare sostanzialmente il suo regime dietetico (ad esempio da una dieta normale ad una dieta strettamente vegetariana), in quanto il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non è raccomandato l'impiego di memantina in gravidanza.

Allattamento

Le donne che assumono Ebixa non devono allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico curante la consiglierà circa l'opportunità di guidare o di utilizzare macchinari con la sua patologia.

Inoltre, Ebixa può modificare la sua prontezza nel reagire, rendendo sconsigliabile la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

3. Come prendere Ebixa

Prenda sempre Ebixa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Consultare il medico o il farmacista in caso di dubbi.

La dose raccomandata di Ebixa per pazienti adulti e anziani è 20 mg una volta al giorno. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati raggiungere questa dose gradualmente seguendo questo schema posologico giornaliero. Per l'aumento della titolazione sono disponibili compresse con altri dosaggi.

All'inizio del trattamento lei inizierà utilizzando Ebixa 5 mg compresse rivestite con film una volta al giorno. Questa dose verrà aumentata settimanalmente di 5 mg fino a raggiungere la dose consigliata (di mantenimento). La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg una volta al giorno, che viene raggiunta all'inizio della quarta settimana.

Dosaggio in pazienti con funzionalità renale ridotta

In caso di funzionalità renale ridotta, il medico curante potrebbe decidere un regime posologico adatto alle sue condizioni. In tal caso, il controllo della funzionalità renale ad intervalli regolari deve essere richiesto dal medico.

Somministrazione

Ebixa va somministrata per via orale una volta al giorno. Per trarre beneficio deve assumere il farmaco regolarmente ogni giorno alla stessa ora. Assumere le compresse con un po' d'acqua. Le compresse possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

Durata del trattamento

Continui ad assumere Ebixa finché ne trarrà beneficio. Il medico valuterà il trattamento ad intervalli regolari.

Se prende più Ebixa di quanto deve

- In generale, il sovradosaggio di Ebixa non è dannoso. Potrebbe verificarsi un numero maggiore di sintomi descritti nel paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".
- In caso di notevole sovradosaggio di Ebixa, contattare il proprio medico curante in quanto potrebbe essere richiesto il suo intervento.

Se dimentica di prendere Ebixa

- Nel caso dimenticasse di assumere una dose, assumere la dose successiva all'ora stabilita.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In generale, gli effetti indesiderati osservati sono da lievi a moderati.

Comuni (colpisce da 1 a 10 persone su 100):

- Mal di testa, sonnolenza, stipsi, prove di funzionalità del fegato elevate, vertigini, disturbi dell'equilibrio, sensazione di mancanza di fiato, ipertensione e ipersensibilità al farmaco.

Non comuni (colpisce da 1 a 10 persone su 1000):

- Spossatezza, infezioni fungine, confusione, allucinazioni, vomito, disturbi dell'andatura, insufficienza cardiaca e coagulazione del sangue venoso (trombosi/ tromboembolismo).

Molto rari (colpisce meno di 1 persona su 10.000):

- Convulsioni

Non note (la frequenza non è valutabile dai dati disponibili):

- Infiammazione del pancreas, infiammazione del fegato (epatite), reazioni psicotiche.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing questi eventi sono stati riportati in pazienti trattati con Ebixa.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga a medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. Come conservare Ebixa

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ebixa

- Il principio attivo è memantina cloridrato. Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

- Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosio, acido silicico colloidale anidro, magnesio stearato, nel nucleo della compressa; e idrossi-propil-metil-cellulosa, macrogol 400, diossido di titanio (E 171), ossido di ferro rosso e giallo (E 172), nel rivestimento della compressa.

Come si presenta Ebixa e contenuto della confezione

Ebixa 20 mg compresse rivestite con film sono di colore rosso chiaro, tendenti al grigio-rosso, ovali-oblunghe con impresso “20” su un lato e “MEM” sull’altro lato.

Le compresse Ebixa sono disponibili in confezioni blister da 14, 28, 42, 49 x 1, 56, 56 x 1, 70, 84, 98, 98 x 1, 100 x 1, 112 o 840 (20 x 42) compresse. Le confezioni 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film sono in blister in dosi unitarie.

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e Produttore

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca.

Per ulteriori informazioni su Ebixa, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Malta

H. Lundbeck A/S, Denmark
Tel: + 45 36301311

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

H. Lundbeck A/S, Taani
Tel: + 45 36301311

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 9108

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S, Danija
Tel: + 45 36301311

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>