

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés.

Ebixa 20 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Ebixa 10 mg comprimé pelliculés

Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune, de forme ovale avec une ligne de sécabilité, portant l'inscription « 10 » sur une face et l'inscription « M M » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Ebixa 20 mg comprimé pelliculés

Comprimés pelliculés rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue ovale, portant l'inscription « 20 » sur une face et l'inscription « MEM » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Adultes :

Progression posologique

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

Semaine 1 (jours 1-7) :

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

Semaine 2 (jours 8-14) :

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

Semaine 3 (jours 15-21) :

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

À partir de la semaine 4 :

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

Dose d'entretien

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

Personnes âgées :

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

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

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

Enfants et adolescents :

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

Ebixa contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine aux agents antispastiques dantrolène ou baclofène peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphanne (voir rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible d'interaction lié à l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que la cimétidine, la ranitidine, le procaïnamide, la quinidine, la quinine et la nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine pourraient également interagir avec la mémantine entraînant une possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe un risque de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.
- Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, des cas isolés d'augmentation de l'INR (Rapport Normalisé International) ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du taux de prothrombine ou de l'INR est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les effets indésirables dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec Ebixa et depuis sa commercialisation. Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

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

² Cas isolés rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

Symptômes :

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

vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et / ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

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

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

Traitement :

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

Etudes cliniques

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

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

Distribution :

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

Métabolisme :

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

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

Élimination :

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

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

Linéarité :

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie :

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

ont précédé la vacuolisation et la nécrose. Étant donné que ces effets n'ont pas été observés dans des études au long cours, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyaux des comprimés pelliculés de 10/20 mg : Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage des comprimés pelliculés de 10/20 mg :

:
Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane

En complément pour les comprimés pelliculés de 10 mg :
Oxyde de fer jaune.

En complément pour les comprimés pelliculés de 20 mg :
Oxyde de fer rouge et jaune .

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées : PVDC/PE/PVC/Al ou PP/Al.

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés :

Présentation sous forme de 14, 28, 30, 42, 50, 56, 70, 84, 98, 100, 112 comprimés pelliculés.

Emballage groupé contenant 980 (10 boîtes de 98) et 1000 (20 boîtes de 50) comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées unitaires perforées PVDC/PE/PVC/Al ou PP/Al

Présentation sous forme de 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés de Ebixa 20 mg :Présentations sous forme de 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112 comprimés pelliculés.

Emballage groupé contenant 840 (20 x 42) comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées unitaires perforées PVDC/PE/Al ou PP/Al

Présentations sous forme de 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danemark

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

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

Date de première autorisation : 15 mai 2002

Date du dernier renouvellement : 15 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/YYYY

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 5 mg/pression solution buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,16 mg de mémantine base.

Excipients à effet notoire : chaque millilitre de solution contient 100 mg de sorbitol (E420) et 0,5 mg de potassium, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

La solution est transparente et incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Adultes

Progression posologique

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

Semaine 1 (jours 1-7)

Le patient doit prendre 0,5 ml de solution (soit 5 mg) équivalent à une pression par jour, pendant 7 jours.

Semaine 2 (jours 8-14)

Le patient doit prendre 1 ml de solution (soit 10 mg) équivalent à deux pressions par jour, pendant 7 jours.

Semaine 3 (jours 15-21)

Le patient doit prendre 1,5 ml de solution (soit 15 mg) équivalent à trois pressions par jour, pendant 7 jours.

À partir de la semaine 4

Le patient doit prendre 2 ml de solution (soit 20 mg) équivalent à quatre pressions une fois par jour.

Dose d'entretien

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

Personnes âgées

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (2 ml de solution, équivalent à quatre pressions), comme décrit ci-dessus.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg (1 ml de solution, équivalent à deux pressions). Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg (1 ml de solution, équivalent à deux pressions).

Insuffisance hépatique

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

Enfants et adolescents

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ebixa doit être pris par voie orale une fois par jour, à la même heure chaque jour. La solution peut être prise pendant ou en dehors des repas. La solution ne doit pas être versée ou pompée directement dans la bouche à partir du flacon ou de la pompe mais elle doit être dosée dans une cuillère ou dans un verre d'eau en utilisant la pompe.

Pour des instructions détaillées sur la préparation et la manipulation du produit, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

Ebixa contient du sorbitol et du potassium.

Ce médicament contient 100 mg de sorbitol par gramme, équivalent à 200 mg pour 4 pressions. Les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

En outre, ce médicament contient du potassium, moins de 1 mmol (39 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

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

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine aux agents antispastiques dantrolène ou baclofène peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible d'interaction lié à l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que la cimétidine, la ranitidine, le procaïnamide, la quinidine, la quinine et la nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine pourraient également interagir avec la mémantine entraînant une possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe un risque de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.
- Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, des cas isolés d'augmentation de l'INR (Rapport Normalisé International) ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du taux de prothrombine ou de l'INR est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

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

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

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

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

² Cas isolés rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

Symptômes

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

vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et / ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

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

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

Traitement

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

Etudes cliniques

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

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

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

Élimination

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

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

Linéarité

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

ont précédé la vacuolisation et la nécrose. Étant donné que ces effets n'ont pas été observés dans des études au long cours, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbate de potassium
Sorbitol E420
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.
Après ouverture, utiliser le contenu du flacon sous 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver et transporter le flacon avec la pompe fixée uniquement en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 ml (et 10 x 50 ml) dans des flacons en verre brun (classe hydrolytique II) et 100 ml dans des flacons en verre brun (classe hydrolytique III).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Avant la première utilisation, la pompe doseuse doit être vissée sur le flacon. Pour enlever le bouchon à vis du flacon, celui-ci doit être tourné dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et dévissé complètement (figure 1).

1.



Mise en place de la pompe doseuse sur le flacon :

La pompe doseuse doit être retirée de son emballage plastique (figure 2) et insérée dans la partie haute du flacon, en glissant avec précaution le tube en plastique creux dans le flacon. Ensuite maintenir la pompe doseuse avec l'encolure du flacon et visser la pompe dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fermement fixée (figure 3). Pour son emploi, la pompe doseuse est vissée une fois seulement en début d'utilisation et ne doit jamais être dévissée.

2.



3.



Utilisation de la pompe doseuse pour administration :

La tête de la pompe doseuse a deux positions et est facile à tourner soit dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (position déverrouillée) soit dans le sens des aiguilles d'une montre (position verrouillée). En position verrouillée, la tête de la pompe doseuse ne peut être actionnée vers le bas. La solution ne peut être délivrée qu'en position déverrouillée. Pour ce faire, tourner la tête de la pompe doseuse dans le sens de la flèche approximativement d'un huitième de tour, jusqu'à sentir une résistance (figure 4).

4.

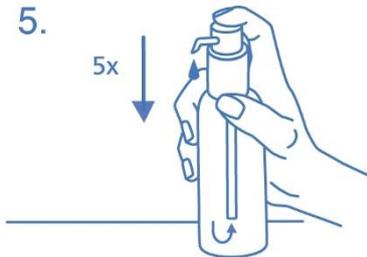


La pompe doseuse est ainsi prête à l'emploi.

Préparation de la pompe doseuse :

Quand elle est actionnée pour la première fois, la pompe doseuse ne délivre pas la quantité correcte de solution buvable. De ce fait, la pompe doit être préparée (amorcée) en actionnant complètement la tête de la pompe doseuse vers le bas cinq fois de suite (figure 5).

5.



La solution ainsi délivrée doit être jetée. A la prochaine pression de la tête de la pompe doseuse vers le bas et de façon complète (équivalant à une activation de la pompe), la dose adéquate est dispensée (1 pression est équivalente à 0,5 ml de solution buvable et contient 5 mg de chlorhydrate de mémantine, la substance active, figure 6).

6.



Utilisation correcte de la pompe doseuse :

Placer le flacon sur une surface plane et horizontale, par exemple sur une table, et ne l'utiliser qu'en position verticale. Tenir un verre contenant un peu d'eau ou une cuillère sous le bec verseur et presser

la tête de la pompe doseuse d'un mouvement ferme, délicat et continu (pas trop lentement) vers le bas jusqu'à la butée (figure 7, figure 8).

7.



8.



La tête de la pompe doseuse peut alors être relâchée et la pompe est prête pour la pression suivante.

La pompe doseuse ne peut être utilisée qu'avec la solution de chlorhydrate de mémantine contenue dans le flacon fourni et pas avec d'autres substances ou d'autres flacons. Si la pompe ne fonctionne pas comme décrit au cours de son utilisation ni en suivant les instructions, le patient doit consulter son médecin traitant ou un pharmacien. La pompe doseuse doit être verrouillée après utilisation.

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

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

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

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

Date de première autorisation : 15 mai 2002
Date du dernier renouvellement : 15 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/YYYY

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 5 mg comprimés pelliculés.
Ebixa 10 mg comprimés pelliculés.
Ebixa 15 mg comprimés pelliculés.
Ebixa 20 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,15 mg de mémantine base.
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.
Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 12,46 mg de mémantine base.
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

Les comprimés pelliculés de 10 mg sont jaune pâle à jaunes, de forme ovale avec une ligne de sécabilité, portant l'inscription « 10 » sur une face et l'inscription « M M » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

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

Les comprimés pelliculés de 20 mg sont rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue ovale, portant l'inscription « 20 » sur une face et l'inscription « MEM » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement.

Adultes

Progression posologique

La dose recommandée en début de traitement est de 5 mg par jour. Cette dose est ensuite augmentée progressivement au cours des 4 premières semaines, pour atteindre la dose d'entretien recommandée, comme suit :

Semaine 1 (jours 1-7)

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 5 mg par jour (comprimé blanc à blanc cassé, de forme oblongue ovale), pendant 7 jours.

Semaine 2 (jours 8-14)

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 10 mg par jour (comprimé jaune pâle à jaune, de forme ovale), pendant 7 jours.

Semaine 3 (jours 15-21)

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 15 mg par jour (comprimé gris-orange, de forme oblongue ovale), pendant 7 jours.

Semaine 4 (jours 22-28)

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 20 mg par jour (comprimé gris-rouge, de forme oblongue ovale), pendant 7 jours.

La dose maximale quotidienne est de 20 mg.

Dose d'entretien

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

Personnes âgées

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (20 mg une fois par jour), comme décrit ci-dessus.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Enfants et adolescents

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

Ebixa contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine aux agents antispastiques dantrolène ou baclofène peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphanne (voir rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible d'interaction lié à l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que la cimétidine, la ranitidine, le procaïnamide, la quinidine, la quinine et la nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine pourraient également interagir avec la mémantine entraînant une possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe un risque de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.
- Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, des cas isolés d'augmentation de l'INR (Rapport Normalisé International) ont été rapportés chez des patients traités de façon

concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du taux de prothrombine ou de l'INR est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

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

Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare

(≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

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

² Cas isolés rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

Symptômes

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

vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et / ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

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

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

Traitement

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

Etudes cliniques

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

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

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

Élimination

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

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

Linéarité

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

ont précédé la vacuolisation et la nécrose. Étant donné que ces effets n'ont pas été observés dans des études au long cours, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyaux des comprimés pelliculés de 5/10/15/20 mg :

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pellicules des comprimés pelliculés de 5/10/15/20 mg :

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane

Autre composant des comprimés pelliculés de 10 mg :

Oxyde de fer jaune

Autre composant des comprimés pelliculés de 15 et 20 mg :

Oxyde de fer rouge et jaune

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient 28 comprimés pelliculés présentés dans 4 plaquettes thermoformées en PVDC/PE/PVC/Al ou PP/Al, comprenant 7 comprimés pelliculés de 5 mg, 7 comprimés pelliculés de 10 mg, 7 comprimés pelliculés de 15 mg et 7 comprimés pelliculés de 20 mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

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

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

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

Date de première autorisation : 15 mai 2002
Date du dernier renouvellement : 15 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/YYYY

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
DANEMARK

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

Un PGR actualisé doit être soumis:

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

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.
14 comprimés pelliculés.
28 comprimés pelliculés.
30 comprimés pelliculés.
42 comprimés pelliculés.
49 x 1 comprimés pelliculés.
50 comprimés pelliculés.
56 comprimés pelliculés.
56 x 1 comprimés pelliculés.
70 comprimés pelliculés.
84 comprimés pelliculés.
98 comprimés pelliculés.
98 x 1 comprimés pelliculés.
100 comprimés pelliculés.
100 x 1 comprimés pelliculés.
112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

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

Ebixa 10 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE COMME CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE / PARTIE D'UN MULTICONDITIONNEMENT (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.
50 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés.
Fait partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottoliavej 9
2500 Valby
Danemark

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

EU/1/02/219/021 980 (10 boîtes de 98) comprimés pelliculés
EU/1/02/219/012 1000 (20 boîtes de 50) comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 10 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETIQUETTE DU FARDELAGE SUR LES MULTICONDITIONNEMENTS FARDELES PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
Conditionnement multiple : 980 (10 boîtes de 98) comprimés pelliculés
Conditionnement multiple : 1000 (20 boîtes de 50) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/219/021 980 (10 x 98) comprimés pelliculés
EU/1/02/219/012 1000 (20 x 50) comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 10 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR COMPRIMES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

H. Lundbeck A/S

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOITE ET ETIQUETTE POUR FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 5 mg/pression solution buvable
chlorhydrate de mémantine

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

Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,16 mg de mémantine base.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

La solution contient également du sorbate de potassium et du sorbitol E420.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable.
50 ml
100 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Après ouverture, à utiliser sous 3 mois.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 5 mg/pression solution

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE ET ETIQUETTE POUR FLACON COMME CONDITIONNEMENT
INTERMEDIAIRE / PARTIE D'UN MULTICONDITIONNEMENT (SANS LA BLUE BOX)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 5 mg/pression solution buvable
chlorhydrate de mémantine

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

Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,16 mg de mémantine base.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

La solution contient également du sorbate de potassium et du sorbitol E420.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable. 50 ml.
Fait partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Après ouverture, à utiliser sous 3 mois.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/219/013 500 ml (10 flacons de 50 ml)

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 5 mg/pression solution

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETIQUETTE DU FARDELAGE SUR LES MULTICONDITIONNEMENTS FARDELES PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 5 mg/pression solution buvable
chlorhydrate de mémantine

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

Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,16 mg de mémantine base.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

La solution contient également du sorbate de potassium et du sorbitol E420.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable.
Conditionnement multiple : 500 ml (10 flacons de 50 ml).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Après ouverture, à utiliser sous 3 mois.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/219/013 500 ml (10 flacons de 50 ml)

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 5 mg/pression solution

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR 28 COMPRIMÉS – CONDITIONNEMENT POUR L'INSTAURATION DU TRAITEMENT – SCHEMA DE TRAITEMENT DE 4 SEMAINES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 5 mg comprimés pelliculés
Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Ebixa 15 mg comprimés pelliculés
Ebixa 20 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,15 mg de mémantine base.
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine base.
Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 12,46 mg de mémantine base.
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine base.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Boite d'initiation du traitement.
Chaque boîte de 28 comprimés pelliculés pour un schéma de traitement de 4 semaines contient :
7 comprimés pelliculés d'Ebixa 5 mg
7 comprimés pelliculés d'Ebixa 10 mg
7 comprimés pelliculés d'Ebixa 15 mg
7 comprimés pelliculés d'Ebixa 20 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Prendre un seul comprimé par jour.

Ebixa 5 mg
Chlorhydrate de mémantine
Semaine 1, Jour 1 2 3 4 5 6 7
7 comprimés pelliculés Ebixa 5 mg

Ebixa 10 mg

Chlorhydrate de mémantine
Semaine 2, Jour 8 9 10 11 12 13 14
7 comprimés pelliculés Ebixa 10 mg

Ebixa 15 mg
Chlorhydrate de mémantine
Semaine 3, Jour 15 16 17 18 19 20 21
7 comprimés pelliculés Ebixa 15 mg

Ebixa 20 mg
Chlorhydrate de mémantine
Semaine 4, Jour 22 23 24 25 26 27 28
7 comprimés pelliculés Ebixa 20 mg

Pour la suite du traitement, consultez votre médecin.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/219/022 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg comprimés pelliculés.
EU/1/02/219/036 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg comprimés pelliculés.

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 20 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.
14 comprimés pelliculés.
28 comprimés pelliculés.
42 comprimés pelliculés.
49 x 1 comprimés pelliculés.
56 comprimés pelliculés.
56 x 1 comprimés pelliculés.
70 comprimés pelliculés.
84 comprimés pelliculés.
98 comprimés pelliculés.
98 x 1 comprimés pelliculés.
100 x 1 comprimés pelliculés.
112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

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

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

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 20 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**BOITE POUR CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE / PARTIE D'UN
MULTICONDITIONNEMENT (SANS LA BLUE BOX)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 20 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés. 42 comprimés pelliculés.
Fait partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

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

EU/1/02/219/035 840 (20 boîtes de 42) comprimés pelliculés
EU/1/02/219/049 840 (20 boîtes de 42) comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 20 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETIQUETTE DU FARDELAGE SUR LES MULTICONDITIONNEMENTS FARDELES PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 20 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
Conditionnement multiple : 840 (20 boîtes de 42).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM.AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottoliavej 9
2500 Valby
Danemark

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

EU/1/02/219/035 840 (20 boîtes de 42) comprimés pelliculés.
EU/1/02/219/049 840 (20 boîtes de 42) comprimés pelliculés.

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ebixa 20 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR COMPRIMES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ebixa 20 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

H. Lundbeck A/S

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Lun → Mar → Mer → Jeu → Ven → Sam → Dim

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Ebixa 10 mg comprimés pelliculés

Chlorhydrate de mémantine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Ebixa et dans quel cas est-il utilisé

Ebixa contient la substance active chlorhydrate de mémantine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démentiels.

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

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ebixa

Ne prenez jamais Ebixa

- si vous êtes allergique à la mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament(mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Ebixa :

- si vous avez des antécédents personnels de crises d'épilepsie
- si vous avez récemment été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) ou si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle élevée).

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

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale (troubles rénaux), votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et si nécessaire adapter les doses de mémantine en conséquence.

Si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal [fonction rénale réduite]) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures où circule l'urine), votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

L'utilisation associée d'amantadine (pour traiter la maladie de Parkinson), de kétamine (une substance généralement utilisée comme anesthésique), de dextrométhorphan (généralement utilisé pour traiter la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Ebixa

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

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

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

Si vous êtes admis à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Ebixa.

Ebixa avec des aliments et des boissons

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple), car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

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

Allaitement

Il est déconseillé aux femmes prenant Ebixa d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous permet de conduire et d'utiliser des machines sans risque.

Il est également possible qu'Ebixa compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

Ebixa contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Ebixa

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

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

Semaine 1	un demi comprimé de 10 mg
Semaine 2	un comprimé de 10 mg
Semaine 3	un comprimé et demi de 10 mg
Semaine 4 et au-delà	deux comprimés de 10 mg une fois par jour

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

Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale

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

Administration

Ebixa doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour assurer l'effet du médicament, prenez-le régulièrement à la même heure chaque jour. Les comprimés s'avalent avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée du traitement

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Ebixa

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En général, les effets indésirables observés sont d'intensité légère à modérée.

Fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 100) :

- Mal de tête, somnolence, constipation, élévation des tests de fonction hépatique, vertiges, troubles de l'équilibre, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

Peu fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 1 000) :

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

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000) :

- Convulsions

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Inflammation du pancréas, inflammation du foie (hépatite) et réactions psychotiques

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Ebixa.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V***. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ebixa

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ebixa

- La substance active est le chlorhydrate de mémantine. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine.
- Les autres composants sont cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) ; et hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172) (tous présents dans le pelliculage du comprimé).

Qu'est-ce qu'Ebixa et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Ebixa se présentent sous la forme de comprimés pelliculés jaune pâle à jaunes, de forme ovale avec une ligne de sécabilité, portant l'inscription « 1 0 » sur une face et l'inscription « M M » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales

Les comprimés pelliculés d'Ebixa sont disponibles sous forme de plaquettes thermoformées de 14 comprimés, 28 comprimés, 30 comprimés, 42 comprimés, 49 x 1 comprimés, 50 comprimés, 56 comprimés, 56 x 1 comprimés, 70 comprimés, 84 comprimés, 98 comprimés, 98 x 1 comprimés, 100 comprimés, 100 x 1 comprimés, 112 comprimés, 980 (10 x 98) comprimés ou 1000 (20 x 50) comprimés. Les tailles de conditionnement 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés sont présentées sous plaquettes thermoformées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

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

Belgique/België/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
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

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

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

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 1 468 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, Dānija
Tel: + 45 36301311

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

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 1 253 621 6033

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 Romania SRL
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 (Northern Ireland)

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/YYYY

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice: Information de l'utilisateur

Ebixa 5 mg/pression solution buvable Chlorhydrate de mémantine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous

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

Que contient cette notice

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

1. Qu'est-ce qu'Ebixa et dans quel cas est-il utilisé

Ebixa contient la substance active chlorhydrate de mémantine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démentiels.

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

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ebixa

Ne prenez jamais Ebixa

- si vous êtes allergique à la mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Ebixa :

- si vous avez des antécédents personnels de crises d'épilepsie
- si vous avez récemment été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) ou si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle élevée).

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

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale (troubles rénaux), votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et si nécessaire adapter les doses de mémantine en conséquence.

Si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal [fonction rénale réduite]) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures où circule l'urine), votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

L'utilisation associée d'amantadine (pour traiter la maladie de Parkinson), de kétamine (une substance généralement utilisée comme anesthésique), de dextrométhorphan (généralement utilisé pour traiter la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Ebixa

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

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

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

Si vous êtes admis à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Ebixa.

Ebixa avec des aliments et des boissons

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple), car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

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

Allaitement

Il est déconseillé aux femmes prenant Ebixa d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous permet de conduire et d'utiliser des machines sans risque.

Il est également possible qu'Ebixa compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

Ebixa contient du sorbitol et du potassium

Chaque gramme de ce médicament contient 100 mg de sorbitol, équivalent à 200 mg pour 4 pressions. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous présentiez une intolérance à certains sucres, ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous ne preniez ou ne receviez ce médicament. Votre médecin vous conseillera.

De plus, ce médicament contient du potassium, moins de 1 mmol (39 mg) par dose, c'est à dire qu'il est pratiquement sans potassium.

3. Comment prendre Ebixa

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

Une pression délivre 5 mg de chlorhydrate de mémantine.

La dose recommandée d'Ebixa pour les adultes et les personnes âgées est de quatre pressions équivalentes à 20 mg une fois par jour. Pour réduire le risque d'effets secondaires, cette posologie est atteinte progressivement, selon le schéma thérapeutique quotidien suivant :

Semaine 1	Une pression
Semaine 2	Deux pressions
Semaine 3	Trois pressions
Semaine 4 et au-delà	Quatre pressions

La dose initiale habituelle est d'une pression une fois par jour (1 x 5 mg) pendant la première semaine. Cette dose passe à deux pressions une fois par jour (1 x 10 mg) au cours de la deuxième semaine et à trois pressions une fois par jour (1 x 15 mg) au cours de la troisième semaine. À partir de la quatrième semaine, la dose recommandée est de quatre pressions une fois par jour (1 x 20 mg).

Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale

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

Administration

Ebixa doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour assurer l'effet du médicament, prenez-le régulièrement à la même heure chaque jour. La solution doit être prise avec un peu d'eau. La solution peut être prise pendant ou en dehors des repas.

Pour des instructions détaillées sur la préparation et la manipulation du produit, voir la fin de la notice.

Durée du traitement

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Ebixa

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En général, les effets indésirables observés sont d'intensité légère à modérée.

Fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 100) :

- Mal de tête, somnolence, constipation, élévation des tests de fonction hépatique, vertiges, troubles de l'équilibre, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

Peu fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 1 000) :

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

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000) :

- Convulsions

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Inflammation du pancréas, inflammation du foie (hépatite) et réactions psychotiques

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Ebixa.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ebixa

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Après ouverture, utiliser le contenu du flacon sous 3 mois.

Conservez et transportez le flacon avec la pompe fixée uniquement en position verticale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Ebixa

- La substance active est le chlorhydrate de mémantine. Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution contenant 5 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 4,16 mg de mémantine.
- Les autres composants sont sorbate de potassium, sorbitol E420 et eau purifiée.

Qu'est-ce qu'Ebixa et contenu de l'emballage extérieur

Ebixa solution buvable est présentée sous la forme d'une solution transparente et incolore à légèrement jaunâtre.

Ebixa solution buvable est disponible dans des flacons de 50 ml, 100 ml ou 10 x 50 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

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

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
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

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

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 1 468 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 2 535 7979

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 1 253 621 6033

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 Romania SRL
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, Dānija
Tel: + 45 36301311

United Kingdom (Northern Ireland)
Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/YYYY

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructions pour une bonne utilisation de la pompe doseuse

La solution ne doit pas être versée ou pompée directement dans la bouche à partir du flacon ou de la pompe. Mesurez la dose dans une cuillère ou dans un verre d'eau en utilisant la pompe.

Enlevez le bouchon à vis du flacon :

Tournez le bouchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, dévissez le complètement et jetez-le (figure 1).

1.



Mise en place de la pompe doseuse sur le flacon :

Retirez la pompe doseuse de son emballage plastique (figure 2) et placez-la dans la partie haute du flacon. Insérez le tube en plastique creux dans le flacon avec précaution. Maintenez la pompe doseuse avec l'encolure du flacon et vissez la pompe dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fermement fixée (figure 3). La pompe doseuse est vissée une fois seulement en début d'utilisation et ne doit jamais être dévissée.

2.



3.



Comment la pompe doseuse fonctionne :

La tête de la pompe doseuse a deux positions et est facile à tourner :

- soit dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour la déverrouiller,
- soit dans le sens des aiguilles d'une montre pour la verrouiller.

La tête de la pompe doseuse ne doit pas être actionnée vers le bas en position verrouillée. La solution ne peut être délivrée qu'en position déverrouillée. Pour déverrouiller la pompe doseuse, tournez la tête de la pompe doseuse dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle ne puisse plus être tournée davantage (environ un huitième de tour, figure 4). La pompe doseuse est ainsi prête à l'emploi.

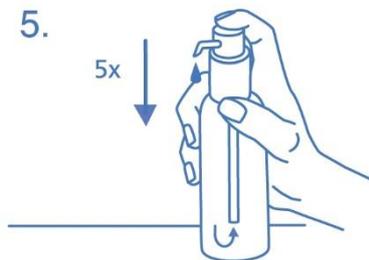
4.



Préparation de la pompe doseuse :

Quand elle est utilisée pour la première fois, la pompe doseuse ne délivre pas la quantité correcte de solution buvable. De ce fait, la pompe doit être préparée (amorcée) en actionnant complètement la tête de la pompe doseuse vers le bas cinq fois de suite (figure 5).

5.



La solution ainsi délivrée doit être jetée. A la prochaine pression de la tête de la pompe doseuse vers le bas et de façon complète (équivalant à une activation de la pompe), la dose adéquate est dispensée (figure 6).

6.



Utilisation correcte de la pompe doseuse :

Placez le flacon sur une surface plane et horizontale, par exemple sur une table, et ne l'utilisez qu'en position verticale. Tenez un verre contenant un peu d'eau ou une cuillère sous le bec verseur et pressez la tête de la pompe doseuse d'un mouvement ferme, délicat et continu (pas trop lentement) vers le bas (figure 7, figure 8).

7.



8.



La tête de la pompe doseuse peut alors être relâchée et la pompe est prête pour la pression suivante.

La pompe doseuse ne peut être utilisée qu'avec la solution d'Ebixa contenue dans le flacon fourni et pas avec d'autres substances ou d'autres flacons. Si la pompe ne fonctionne pas correctement, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Verrouillez la pompe doseuse après utilisation.

Notice: Information de l'utilisateur
Ebixa 5 mg comprimés pelliculés
Ebixa 10 mg comprimés pelliculés
Ebixa 15 mg comprimés pelliculés
Ebixa 20 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

Que contient cette notice

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

1. Qu'est-ce qu'Ebixa et dans quel cas est-il utilisé

Ebixa contient la substance active chlorhydrate de mémantine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démentiels.

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

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ebixa

Ne prenez jamais Ebixa

- si vous êtes allergique à la mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Ebixa :

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

- si vous avez récemment été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) ou si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle élevée).

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

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale (troubles rénaux), votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et si nécessaire adapter les doses de mémantine en conséquence.

Si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal [fonction rénale réduite]) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures où circule l'urine), votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

L'utilisation associée d'amantadine (pour traiter la maladie de Parkinson), de kétamine (une substance généralement utilisée comme anesthésique), de dextrométhorphan (généralement utilisé pour traiter la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Ebixa

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

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

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

Si vous êtes admis à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Ebixa.

Ebixa avec des aliments et des boissons

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple), car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

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

Allaitement

Il est déconseillé aux femmes prenant Ebixa d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous permet de conduire et d'utiliser des machines sans risque.

Il est également possible qu'Ebixa compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

Ebixa contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Ebixa

La boîte d'instauration de traitement n'est à utiliser qu'en début de traitement avec Ebixa.

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

La dose de traitement recommandée pour Ebixa est de 20 mg par jour. Elle est obtenue par une progression posologique graduelle au cours des 3 premières semaines de traitement. Le schéma de traitement est également indiqué sur la boîte d'instauration de traitement. Prendre un comprimé une fois par jour.

Semaine 1 (jours 1-7) :

Prendre un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour (comprimé blanc à blanc cassé, de forme oblongue ovale), pendant 7 jours.

Semaine 2 (jours 8-14) :

Prendre un comprimé pelliculé de 10 mg une fois par jour (comprimé jaune pâle à jaune, de forme ovale), pendant 7 jours.

Semaine 3 (jours 15-21) :

Prendre un comprimé pelliculé de 15 mg une fois par jour (comprimé gris-orange, de forme oblongue ovale), pendant 7 jours.

Semaine 4 (jours 22-28) :

Prendre un comprimé pelliculé de 20 mg par jour (comprimé gris-rouge, de forme oblongue ovale), pendant 7 jours.

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

Dose d'entretien

La dose quotidienne recommandée est de 20 mg une fois par jour.
Pour la suite du traitement, consultez votre médecin.

Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale

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

Administration

Ebixa doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour assurer l'effet du médicament, prenez-le régulièrement à la même heure chaque jour. Les comprimés s'avalent avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée du traitement

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Ebixa

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En général, les effets indésirables observés sont d'intensité légère à modérée.

Fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 100) :

- Mal de tête, somnolence, constipation, élévation des tests de fonction hépatique, vertiges, troubles de l'équilibre, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

Peu fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 1 000) :

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

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000) :

- Convulsions

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Inflammation du pancréas, inflammation du foie (hépatite) et réactions psychotiques

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Ces événements ont été rapportés chez des patients traités par Ebixa.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V***. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ebixa

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Ebixa

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

Pour les comprimés pelliculés Ebixa 5/10/15/20 mg, les autres composants sont cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) et hypromellose, macrogol 400 ; dioxyde de titane (E171) ainsi que pour les comprimés pelliculés Ebixa 10 mg oxyde de fer jaune (E172) et pour les comprimés pelliculés Ebixa 15 et 20 mg oxyde de fer rouge et jaune (E172) (tous présents dans le pelliculage du comprimé).

Qu'est-ce qu'Ebixa et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés Ebixa 5 mg sont blancs à blanc cassé, de forme oblongue ovale, portant l'inscription « 5 » sur une face et l'inscription « MEM » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés Ebixa 10 mg sont jaune pâle à jaunes, de forme ovale avec une ligne de sécabilité, portant l'inscription « 10 » sur une face et l'inscription « M M » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

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

Les comprimés pelliculés Ebixa 20 mg sont rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue ovale, portant l'inscription « 20 » sur une face et l'inscription « MEM » sur l'autre face.

Une boîte d'instauration de traitement contient 28 comprimés dans 4 plaquettes thermoformées, comprenant 7 comprimés Ebixa 5 mg, 7 comprimés Ebixa 10 mg, 7 comprimés Ebixa 15 mg et 7 comprimés Ebixa 20 mg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

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

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
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 2 535 7979

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

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

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 1 253 621 6033

España

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

Polska

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

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

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 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, Dānija
Tel: + 45 36301311

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 (Northern Ireland)

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/YYYY

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice: Information de l'utilisateur
Ebixa 20 mg comprimés pelliculés
Chlorhydrate de mémantine

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

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

Dans cette notice

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

1. Qu'est-ce qu'Ebixa et dans quel cas est-il utilisé

Ebixa contient la substance active chlorhydrate de mémantine.

Il appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démentiels.

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

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ebixa

Ne prenez jamais Ebixa

- si vous êtes allergique à la mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Ebixa :

- si vous avez des antécédents personnels de crises d'épilepsie
- si vous avez récemment été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) ou si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle élevée).

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

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale (troubles rénaux), votre médecin doit surveiller de près votre fonction rénale et si nécessaire adapter les doses de mémantine en conséquence.

Si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal [fonction rénale réduite]) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures où circule l'urine), votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

L'utilisation associée d'amantadine (pour traiter la maladie de Parkinson), de kétamine (une substance généralement utilisée comme anesthésique), de dextrométhorphan (généralement utilisée pour traiter la toux) et d'autres antagonistes NMDA doit être évitée.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Ebixa

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

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

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

Si vous êtes admis à l'hôpital, informez votre médecin que vous prenez Ebixa.

Ebixa avec des aliments et des boissons

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple), car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

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

Allaitement

Il est déconseillé aux femmes prenant Ebixa d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous permet de conduire et d'utiliser des machines sans risque.

Il est également possible qu'Ebixa compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

Ebixa contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT PRENDRE EBIXA

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

La dose recommandée d'Ebixa pour les adultes et les personnes âgées est de 20 mg une fois par jour.

Pour réduire le risque d'effets secondaires, cette posologie est atteinte progressivement, selon le schéma thérapeutique quotidien suivant. Pour l'augmentation de la dose, d'autres comprimés sont disponibles.

En début de traitement vous commencerez par prendre des comprimés pelliculés Ebixa 5 mg une fois par jour. Cette dose sera augmentée de 5 mg chaque semaine jusqu'à atteindre la dose recommandée (d'entretien). La dose d'entretien recommandée est de 20 mg une fois par jour, ce qui est obtenu en début de 4^e semaine.

Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale

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

Administration

Ebixa doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour assurer l'effet du médicament, prenez-le régulièrement à la même heure chaque jour. Les comprimés s'avalent avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée du traitement

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Ebixa

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

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Ebixa peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En général, les effets indésirables observés sont d’intensité légère à modérée.

Fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 100) :

- Mal de tête, somnolence, constipation, élévation des tests de fonction hépatique, vertiges, troubles de l’équilibre, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

Peu fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 1 000) :

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

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000) :

- Convulsions

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Inflammation du pancréas, inflammation du foie (hépatite) et réactions psychotiques

La maladie d’Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d’idées suicidaires et de suicide. Ces évènements ont été rapportés chez des patients traités par Ebixa.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER EBIXA

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

Ne pas utiliser Ebixa après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date d’expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Ebixa

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

Les autres composants sont cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (tous présents dans le noyau du comprimé) et hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer rouge et jaune (E172) (tous présents dans le pelliculage du comprimé).

Qu'est-ce qu'Ebixa et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Ebixa se présentent sous la forme de comprimés pelliculés rouge pâle à gris-rouge, de forme oblongue ovale, portant l'inscription « 20 » sur une face et l'inscription « MEM » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés d'Ebixa sont disponibles sous forme de plaquettes thermoformées de 14 comprimés, 28 comprimés, 42 comprimés, 49 x 1 comprimés, 56 comprimés, 56 x 1 comprimés, 70 comprimés, 84 comprimés, 98 comprimés, 98 x 1 comprimés, 100 x 1 comprimés, 112 comprimés ou 840 (20 x 42) comprimés. Les tailles de conditionnement 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés sont présentées sous plaquettes thermoformées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

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

Belgique/België/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
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 2 535 7979

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

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

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 1 468 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, Dānija
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 1 253 621 6033

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 Romania SRL
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 (Northern Ireland)

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/YYYY

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

