

**ANEXA 1**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 10 mg comprimate filmate  
Ebixa 20 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg echivalent cu memantină 8,31 mg .  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg echivalent cu memantină 16,62 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Ebixa 10 mg comprimate filmat.

Comprimate filmate de culoare galben pal până la galben, de formă ovală, cu o linie mediană și imprimat pe o față cu "1 0" și cu "M M" pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în părți egale.

Ebixa 20 mg comprimate filmat

Comprimate filmate de culoare roșu deschis până la gri-roșu, cu formă ovală-alungită, ștanțate cu "20" pe o parte și "MEM" pe cealaltă parte.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul pacienților adulți cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer.

#### Doze

Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală.

Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

În consecință, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

*Adulți:*

Ajustarea dozei

Doza maximă zilnică este de 20 mg pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, doza de întreținere este determinată prin creștere progresivă cu 5 mg pe săptămână în primele 3 săptămâni, după cum urmează:

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Pacientul trebuie să ia o jumătate de comprimat filmat de 10 mg (5 mg) pe zi timp de 7 zile.

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 10 mg (10 mg) pe zi timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia 1 ½ comprimate filmate de 10 mg (15 mg) pe zi timp de 7 zile.

Din săptămâna 4:

Pacientul trebuie să ia două comprimate filmate de 10 mg (20 mg) pe zi sau un comprimat filmat de 20 mg pe zi

Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

*Pacienți vârstnici:*

Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârstă peste 65 ani este de 20 mg pe zi (două comprimate filmate de 10 mg sau un comprimat de 20 mg o dată pe zi), după cum a fost descris mai sus.

*Insuficiență renală:*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30- 49 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg. Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament dozele au fost bine tolerate, acestea pot fi crescute până la 20 mg/zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg.

*Insuficiență hepatică:*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Administrarea Ebixa nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

*Copii și adolescenți:*

Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Ebixa trebuie administrat oral o dată pe zi și trebuie luat în același moment în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct 6.1

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori predispozanți pentru epilepsie.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Acești compuși acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse [mai ales cele privind sistemul nervos central, (SNC)] pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe cu *Proteus bacteria* ale tractului urinar.

În majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă decompensată (clasele III-IV NYHA), sau hipertensiune arterială necontrolată. Prin urmare, sunt disponibile puține date despre aceste grupuri de pacienți și trebuie monitorizați cu atenție pacienții cu aceste afecțiuni.

#### Ebixa conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per tabletă, adică practic „nu conține sodiu”.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită efectelor farmacologice și mecanismului de acțiune al memantinei, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticilor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, datorită riscului de psihoză farmacotoxică. Ambii compuși sunt antagoniști ai NMDA înrudiți chimic. Aceeași afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al asocierii memantinei și fenitoinii.
- Alte substanțe active cum ar fi cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice.
- Există posibilitatea reducerii concentrației serice a hidroclorotiazidei (HCT) când memantina se administrează concomitent cu HCT sau orice asociere cu HCT.
- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină de control (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studii de farmacocinetică cu doză unică administrată la voluntari tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active pentru memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși tineri nu s-au observat efecte relevante ale memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

*In vitro*, memantina nu inhibă CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

#### **4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Cu privire la utilizarea memantinei la femeile gravide există un număr limitat de date iar pentru anumite situații nu există date. Studiile la animale au evidențiat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### *Alăptarea*

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

##### *Fertiliate*

Nu se cunosc reacții adverse ale memantinei cu privire la fertilitatea femeii și a bărbatului.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

De obicei, boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, Ebixa are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, de aceea pacienții din ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat Ebixa și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de Ebixa nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului cărui i s-a administrat Ebixa decât în cadrul grupului cărui i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

##### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Ebixa și după punerea acesteia pe piață.

Reacțiile adverse sunt grupate conform clasificării MeDRA pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

CLASIFICARE SISTEM ORGAN	FRECVENȚĂ	REAȚIA ADVERSĂ
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Somnolență Confuzie, Halucinații <sup>1</sup> Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	Amețeli Tulburări de echilibru Mers anormal Convulsii
Afecțiuni cardiovasculare	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Tromboză venoasă/ tromboembolism
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Constipație Vărsături Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepato-biliare	Frecvente  Frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcționale hepatice Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Oboseală

<sup>1</sup>Halucinațiile au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

<sup>2</sup> Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste reacții adverse au fost raportate la pacienții tratați cu Ebixa.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

#### **4.9 Supradozaj**

Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului privitoare la supradozaj.

#### Simptome

Doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg/zi timp de 3 zile) au fost asociate fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, astenie, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații, și tulburări de mers) și/sau simptome gastro-intestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj pacientul a supraviețuit unei doze orale totale de 2000 mg memantină prezentând efecte asupra sistemului nervos central (comă timp de 10 zile, și mai târziu diplopie și agitație). Pacientului i s-a aplicat tratament simptomatic și plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Pacientului i se administrase 400 mg memantină pe cale orală. Acesta a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierderea conștienței.

### Tratament

În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu spălătura gastrică, cărbunele medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinii, diureza forțată.

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central (SNC), trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice. Alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

Există un număr tot mai mare de dovezi conform cărora tulburările neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la expresia simptomelor cât și la evoluția bolii în cazul demenței neurodegenerative.

Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, voltaj-dependent, cu afinitate moderată. Acesta modulează efectele concentrațiilor tonice patologice crescute ale glutamatului care pot determina disfuncții neuronale.

### Studii clinice

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți care sufereau de boală Alzheimer moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale la MMSE, mini testul pentru examinarea stării mentale (MMSE), de 3-14) au fost incluși 252 pacienți din ambulatoriu. Studiul a arătat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparativ cu placebo la 6 luni [(analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor (CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; studiu cooperativ privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; baterie de teste pentru afectare severă (SIB):  $p=0,002$ ].

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer ușoare până la moderate (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți. Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei

căroră li s-a administrat placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare principale finale: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) și CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică a criteriului final principal de eficacitate în săptămâna 24.

O metaanaliză a pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) din șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studii cu pacienți căroră li se administrează monoterapie și studii cu pacienți aflați în tratament cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) au evidențiat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente în toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în ceea ce privește prevenirea agravării bolii, pacienții căroră li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei căroră li s-a administrat memantină (21% față de 11%,  $p<0,0001$ ).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%.  $t_{max}$ , este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

### Distribuție

Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori între 70 și 150 ng/ml (0,5-1  $\mu\text{mol/l}$ ), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5 până la 30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 l/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

### Biotransformare

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit, ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

Într-un studiu în care s-a utilizat  $^{14}\text{C}$ -memantină administrată oral, o valoare medie de 84% din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

### Eliminare

Memantina este eliminată monoexponențial cu un  $t_{1/2}$  terminal cuprins între 60 și 100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total ( $Cl_{tot}$ ) a fost de 170 ml/min și 1,73  $\text{m}^2$ , iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară.

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinii, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinii poate fi efectul unor prin modificări radicale ale dietei, de exemplu de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau prin ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

### Linearitate

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze cuprinse între 10 și 40 mg.



### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

La o doză de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii  $k_i$  (constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5  $\mu\text{mol/l}$  în cortexul frontal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de scurtă durată la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la nerozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate au fost observate inconstant modificări oculare la rozătoare și la câine, dar nu și la maimuță. Examinările oftalmoscopice specifice efectuate în studiile clinice cu memantină nu au evidențiat nicio modificare oculară.

La rozătoare s-a observat fosfolipidoză în macrofagele pulmonare, datorită acumulării de memantină în lizozomi. Acest efect este cunoscut pentru alte substanțe active cu proprietăți cationice amfifile. Este posibilă o corelație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivel pulmonar. Acest efect a fost observat la rozătoare numai în cazul utilizării unor doze mari. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în doze maternotoxice, și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fătului prin expunere la concentrații identice sau puțin mai mari decât cele atinse la om în cazul dozelor terapeutice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu pentru 10 /20 mg comprimate filmate

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloza sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film pentru 10 /20 mg comprimate filmate

Hipromeloză  
Macrogol 400  
Dioxid de titan  
Suplimentar pentru 10 mg comprimate filmate  
Oxid galben de fer

Suplimentar pentru 20 mg comprimate filmate  
Oxid galben de fer și roșu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere: PVDC/PE/PVC/Al-blister sau PP/Al-blister.

Ebixa 10 mg comprimate filmate:

Mărimile de ambalaj cu 14, 28, 30, 42, 50, 56, 70, 84, 98, 100, 112 comprimate filmate.

Cutie multiplă conținând 980 (10 cutii x 98) și 1000 (20 cutii x 50) comprimate filmate.

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate: PVDC/PE/PVC/Al-blister sau PP/Al-blister.

Mărimile de ambalaj 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate.

Ebixa 20 mg comprimate filmate

Mărimile de ambalaj 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112 comprimate filmate

Cutie multiplă conținând 840 (20 x 42) comprimate filmate

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate: PVD/PE/PVC/Al-blister sau PP/Al-blister

Marimile de ambalaj: 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1, și 100 x 1 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danemarca

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/219/001-003

EU/1/02/219/007-012

EU/1/02/219/014-021

EU/1/02/219/023-035

EU/1/02/219/037-049

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări 15 Mai 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Mai 2007

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

MM/YYYY

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Web al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ebixa 5 mg/doză soluție orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare activare a pompei eliberează 0,5 ml soluție care conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,16 mg.

Excipienți cu efect cumoscut: Fiecare mililitru de soluție conține sorbitol (E420) 100 mg și potasiu 0,5 mg, vezi pct 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluția este limpede și incoloră sau ușor gălbuie.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer.

#### Doze

Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală.

Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

În consecință, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

*Adulți:*

#### Ajustarea dozei

Doza maximă zilnică este de 20 mg o dată pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, doza de întreținere este determinată prin creștere progresivă cu 5 mg pe săptămână în primele 3 săptămâni, după cum urmează:

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Pacientul trebuie să ia 0,5 ml soluție (5 mg) echivalent cu o activare a pompei pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Pacientul trebuie să ia 1 ml soluție (10 mg) echivalent cu două activări ale pompei pe zi timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia 1,5 ml (15 mg) echivalent cu trei activări ale pompei pe zi timp de 7 zile.

Din săptămâna 4:

Pacientul trebuie să ia 2 ml (20 mg) echivalent cu patru activări ale pompei o dată pe zi.

Doza de întreținere:

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi

Pacienți vârstnici:

Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârstă peste 65 ani este de 20 mg pe zi (2 ml soluție echivalent cu patru activări ale pompei), după cum a fost descris mai sus.

Insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30- 49 ml/min doza zilnică trebuie să fie 10 mg (1 ml soluție echivalent cu două activări ale pompei). Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament dozele au fost bine tolerate, acestea pot fi crescute până la 20 mg/zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg (1 ml soluție echivalent cu două activări ale pompei pe zi).

Insuficiență hepatică:

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozelor. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Administrarea Ebixa nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți:

Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Ebixa trebuie luat oral o dată pe zi în același moment în fiecare zi. Soluția poate fi administrată cu sau fără alimente. Soluția nu trebuie turnată sau pompată din flacon direct în gură; doza necesară trebuie eliberată într-o lingură sau într-un pahar de apă utilizând pompa.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de preparare și manipulare a medicamentului vezi pct. 6.6

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct 6.1

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori predispozanți pentru epilepsie.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Acești compuși acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse [mai ales cele privind sistemul nervos central, (SNC)] pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe cu *Proteus bacteria* ale tractului urinar.

În majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă decompensată (clasele III-IV NYHA) și hipertensiune arterială necontrolată. Prin urmare, sunt disponibile puține date despre aceste grupuri de pacienți și trebuie monitorizați cu atenție pacienții cu aceste afecțiuni.

#### Ebixa conține sorbitol și potasiu

Acest medicament conține 100 mg de sorbitol la fiecare gram, ceea ce este echivalent cu 200 mg/4 activări ale pompei. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

În plus, acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic nu conține potasiu.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datorită efectelor farmacologice și mecanismului de acțiune al memantinei, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate prin tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticilor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora, putând fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, datorită riscului de psihoză farmacotoxică. Ambii compuși sunt antagoniștii NMDA înrudiți chimic. Această afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al asocierii memantinei și fenitoinii.
- Alte substanțe active cum ar fi cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice.
- Există posibilitatea reducerii concentrației serice a hidroclorotiazidei (HCT) când memantina se administrează concomitent cu HCT sau orice asociere cu HCT.
- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină control (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studii de farmacocinetică cu doză unică administrată la subiecți tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active pentru memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți tineri sănătoși nu s-au observat efecte relevante ale memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

*In vitro*, memantina nu inhibă CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

#### **4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Cu privire la utilizarea memantinei la femeile gravide există un număr limitat de date iar pentru anumite situații nu există date.

Studiile la animale au evidențiat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### *Alăptarea*

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

##### *Fertilitatea*

Nu se cunosc reacții adverse ale memantinei cu privire la fertilitatea femeii și a bărbatului.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

De obicei, boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, Ebixa are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, de aceea pacienții din ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat Ebixa și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de Ebixa nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului cărora i s-a administrat Ebixa decât în cadrul grupului cărora i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

##### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Ebixa și după punerea acesteia pe piață.

Reacțiile adverse sunt grupate conform clasificării MeDRA pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

CLASIFICARE SISTEM ORGAN	FRECVENȚĂ	REAȚIA ADVRESĂ
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Somnolență Confuzie, Halucinații <sup>1</sup> Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	Amețeli Tulburări de echilibru Mers anormal Convulsii
Afecțiuni cardiovasculare	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Tromboză venoasă/ tromboembolism
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Constipație Vărsături Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepato-biliare	Frecvente  Frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcționale hepatice Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Oboseală

<sup>1</sup>Halucinațiile au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

<sup>2</sup> Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste reacții adverse au fost raportate la pacienții tratați cu Ebixa.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

#### 4.9 Supradozaj

Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului privitoare la supradozaj.



### Simptome:

Doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg/zi timp de 3 zile) au fost asociate fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, astenie, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații, și tulburări de mers) și/sau simptome gastrointestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj pacientul a supraviețuit unei doze orale totale de 2000 mg memantină prezentând efecte asupra sistemului nervos central (comă timp de 10 zile, și mai târziu diplopie și agitație). Pacientului i s-a aplicat a primit tratament simptomatic și plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Pacientului i se administrase 400 mg memantină pe cale orală. Acesta a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierderea conștienței.

### Tratament:

În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz de exemplu. spălătura gastrică, cărbunele medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central (SNC), trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Psihoalaleptice. Alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

Există un număr tot mai mare de dovezi conform cărora tulburările neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la expresia simptomelor cât și la evoluția bolii în cazul demenței neurodegenerative.

Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, voltaj-dependent, cu afinitate moderată. Acesta modulează efectele concentrațiilor tonice patologice crescute ale glutamatului care pot determina disfuncții neuronale.

### Studii clinice:

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți care sufereau de boală Alzheimer moderată până la severă [valori inițiale ale scorurilor totale la MMSE, mini testul pentru examinarea stării mentale, (MMSE) de 3-14] au fost incluși 252 pacienți din ambulatoriu. Studiul a prezentat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparativ cu placebo la 6 luni [(analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor (CIBIC-plus): p=0,025; studiu cooperativ privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev): p=0,003; baterie de teste pentru afectare severă (SIB): p=0,002].

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer ușoare până la moderate (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți.

Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare principale finale: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) și CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică a criteriului final principal de eficacitate în săptămâna 24.

O metaanaliză a pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) din șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studii cu pacienți cărora li se administrează monoterapie și studii cu pacienți aflați în tratament cu o doză stabilă doză de inhibitori ai acetilcolinesterazei) au evidențiat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente în toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în ceea ce privește prevenirea agravării bolii, pacienții cărora li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei cărora li s-a administrat memantină (21% față de 11%,  $p<0,0001$ ).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție:*

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%.  $t_{max}$ , este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

### *Distribuție:*

Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori între 70 și 150 ng/ml (0,5-1  $\mu\text{mol/l}$ ), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5 până la 30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului lichid cefalorahidian (LCR)/ser de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 l/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

### *Biotransformare:*

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit, ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

Într-un studiu în care s-a utilizat  $^{14}\text{C}$ -memantină administrată oral, o valoare medie de 84% din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

### *Eliminare:*

Memantina este eliminată monoexponențial cu un  $t_{1/2}$  terminal cuprins între 60 și 100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total ( $Cl_{tot}$ ) a fost de 170 ml/min și  $1,73 \text{ m}^2$ , iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară.

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau prin ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

### *Linearitate:*

Studiile la voluntari au demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze cuprinse între 10 și 40 mg.

*Relația farmacocinetică/farmacodinamie:*

La o doză de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii  $k_i$  (constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5  $\mu\text{mol/l}$  în cortexul frontal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de scurtă durată la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la nerozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate au fost observate inconstant modificări oculare la rozătoare și la câine, dar nu și la maimuță. Examinările oftalmoscopice specifice efectuate în studiile clinice cu memantină nu au evidențiat nicio modificare oculară.

La rozătoare s-a observat fosfolipidoză în macrofagele pulmonare, datorită acumulării de memantină în lizozomi. Acest efect este cunoscut pentru alte substanțe active cu proprietăți cationice amfifile. Este posibilă o corelație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivel pulmonar. Acest efect a fost observat la rozătoare numai în cazul utilizării unor doze mari. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în doze maternotoxice, și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fătului prin expunere la concentrații identice sau puțin mai mari decât cele atinse la om în cazul dozelor terapeutice

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sorbat de potasiu  
Sorbitol E420  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

Conținutul flaconului trebuie utilizat în decurs 3 luni din momentul deschiderii acestuia.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Flaconul cu pompa montată poate fi ținut și transportat numai în poziție verticală.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

50 ml (și 10 x 50 ml) în flacoane din sticlă brună (clasă hidrolitică II) și 100 ml în flacoane din sticlă brună (clasă hidrolitică III).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea rezidurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Înainte de prima utilizare, pompa dozatoare trebuie înfiletată la flacon. Pentru a îndepărta capacul filetat de pe flacon acesta trebuie învârtit în sens invers acelor de ceasornic și deșurubat complet (fig. 1)

1.



Montarea pompei dozatoare pe flacon:

Pompa dozatoare trebuie scoasă din pungă de plastic (fig. 2) și pusă în partea de sus a flaconului; se introduce cu grijă în flacon tubul din plastic. Apoi pompa dozatoare trebuie fixată pe gâtul flaconului și învârtită în sensul acelor de ceasornic până când este ferm atașată (fig. 3). Pentru a fi utilizată conform indicațiilor pompa dozatoare se montează o singură dată când se începe utilizarea și nu mai trebuie defiletată niciodată pe parcursul utilizării.

2.



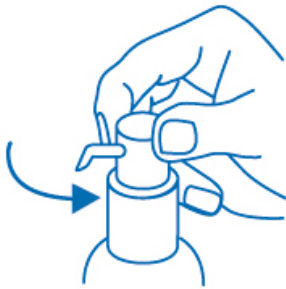
3.



Utilizarea pompei dozatoare pentru eliberarea dozei:

Capul pompei dozatoare are doua poziții și este ușor de învârtit – în sens invers acelor de ceasornic (poziția „deschis”) și în sensul acelor de ceasornic (poziția „închis”). Capul pompei dozatoare nu trebuie împins în jos în timp ce se află în poziția închis. Soluția poate fi eliberată numai când pompa este în poziția „deschis”. Pentru a face acest lucru capul pompei dozatoare trebuie învârtit în direcția indicată prin săgeți aproximativ o optime de rotație, până când se simte rezistență (fig.4)

4.

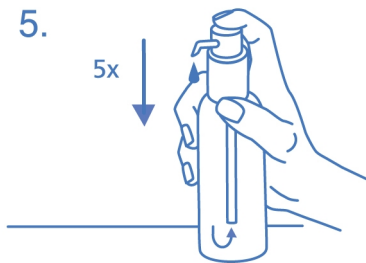


Pompa dozatoare este gata pentru utilizare.

Pregătirea pompei dozatoare:

Când este folosită pentru prima dată, pompa dozatoare nu eliberează cantitatea corectă de soluție orală. De aceea pompa trebuie pregătită (amorsată) prin apăsarea completă în jos a capului pompei dozatoare de cinci ori succesiv (fig. 5.)

5.



Soluția eliberată în acest mod este eliminată. Data următoare când capul pompei dozatoare este apăsat complet în jos (echivalent cu o activare a pompei), va elibera doza corectă (o doză eliberată este echivalentul a 0,5 ml soluție orală și conține 5 mg de substanță activă clorhidrat de memantină: fig. 6)

6.



Utilizarea corectă a pompei dozatoare:

Flaconul trebuie pus pe o suprafață plată, orizontală, de exemplu pe o masă și trebuie utilizat numai în poziție verticală. Un pahar cu puțină apă în el sau o lingură trebuie ținute chiar lângă picurător și capul pompei dozatoare trebuie apăsat în jos până la capăt într-o manieră fermă și calmă (nu prea încet) (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



Capul pompei dozatoare poate apoi fi eliberat și este gata pentru următoarea activare a pompei.

Pompa dozatoare poate fi utilizată numai cu soluția de clorhidrat de memantină disponibilă în flacon nu și cu alte tipuri de substanțe sau recipiente. Dacă în timpul utilizărilor pompa nu funcționează precum este descris și conform cu instrucțiunile, pacientul trebuie să se adreseze medicului care îl tratează sau farmacistului. Pompa dozatoare trebuie închisă după utilizare.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/01/02/219/005-006

EU/01/02/219/013

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 Mai 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Mai 2007

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

MM/YYYY

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Web al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 5 mg comprimate filmate

Ebixa 10 mg comprimate filmate

Ebixa 15 mg comprimate filmate

Ebixa 20 mg comprimate filmate

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,15 mg.

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 15 mg, echivalent cu memantină 12,46 mg.

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimatele filmate de 5 mg sunt de culoare albă până la aproape albă, cu formă ovală-alungită, ștanțate cu "5" pe o parte și "MEM" pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate de 10 mg sunt de culoare galben pal până la galben, de formă ovală, cu o linie mediană și imprimate pe o față cu "1 0" și cu "M M" pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în părți egale.

Comprimatele filmate de 15 mg sunt de culoare portocalie până la gri-portocaliu, cu formă ovală-alungită, ștanțate cu "15" pe o parte și "MEM" pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate de 20 mg sunt de culoare roșu deschis până la gri-roșu, cu formă ovală-alungită, ștanțate cu "20" pe o parte și "MEM" pe cealaltă parte.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul pacienților adulți cu boală Alzheimer moderată până la severă.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer

### Doze

Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală.

Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

În consecință, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

*Adulți:*

### Ajustarea dozei

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este de 5 mg pe zi, crescută în trepte în primele 4 săptămâni ale tratamentului, până când se atinge doza de întreținere recomandată, după cum urmează:

#### Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Pacientul trebuie să ia câte un comprimat filmat de 5 mg (de culoare albă până la aproape albă, de formă ovală-alungită) pe zi, timp de 7 zile.

#### Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Pacientul trebuie să ia câte un comprimat filmat de 10 mg (de culoare galben pal până la galben, de formă ovală pe zi, timp de 7 zile.

#### Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia câte un comprimat filmat de 15 mg (de culoare gri-portocaliu, de formă ovală-alungită) pe zi, timp de 7 zile.

#### Săptămâna 4 (zilele 22-28):

Pacientul trebuie să ia câte un comprimat filmat de 20 mg (de culoare gri-roșu, de formă ovală-alungită) pe zi, timp de 7 zile.

Doza maximă zilnică este de 20 mg.

### Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

*Pacienți vârstnici:*

Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârstă peste 65 ani este de 20 mg pe zi (20 mg o dată pe zi), după cum a fost descris mai sus.

*Insuficiență renală:*



La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30- 49 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg. Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament dozele au fost bine tolerate, acestea pot fi crescute până la 20 mg/zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 ml/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg.

#### *Insuficiență hepatică:*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozelor. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Administrarea Ebixa nu este recomandată la persoanele cu insuficiență hepatică severă.

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt date disponibile.

#### Mod de administrare

Ebixa trebuie administrat oral o dată pe zi și trebuie luat în același moment în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți menționați la pct. 6.1 .

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori predispozanți pentru epilepsie.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Acești compuși acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse [(mai ales cele privind sistemul nervos central (SNC)] pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe cu *Proteus bacteria* ale tractului urinar.

În majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă decompensată (clasele III-IV NYHA), sau hipertensiune arterială necontrolată. Prin urmare, sunt disponibile puține date despre aceste grupuri de pacienți și trebuie monitorizați cu atenție pacienții cu aceste afecțiuni.

#### Ebixa conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per tabletă, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datorită efectelor farmacologice și mecanismului de acțiune al memantinei, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticelor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, datorită riscului de psihoză farmacotoxică. Ambii compuși sunt antagoniști ai NMDA înrudiți chimic. Aceeași afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al asocierii memantinei și fenitoinii.
- Alte substanțe active cum ar fi cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatiche.
- Există posibilitatea reducerii concentrației serice a hidroclorotiazidei (HCT) când memantina se administrează concomitent cu HCT sau orice asocierie cu HCT.
- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină de control (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studii de farmacocinetică cu doză unică administrată la subiecți tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active pentru memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși tineri nu s-au observat efecte relevante ale memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

*In vitro*, memantina nu inhibă CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

#### **4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Cu privire la utilizarea memantinei la femeile gravide există un număr limitat de date iar pentru anumite situații nu există date.

Studiile la animale au evidențiat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### *Alăptarea*

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

##### *Fertilitatea*

Nu se cunosc reacții adverse ale memantinei cu privire la fertilitatea femeii și a bărbatului.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

De obicei, boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, Ebixa are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, de aceea pacienții din ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat Ebixa și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de Ebixa nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; Reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului cărora i s-a administrat Ebixa decât în cadrul grupului cărora i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Ebixa și după punerea acestora pe piață.

Reacțiile adverse sunt grupate conform clasificării MeDRA pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității

CLASIFICARE SISTEM ORGAN	FRECVENȚĂ	REAȚIA ADVERSĂ
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Somnolență Confuzie, Halucinații <sup>1</sup> Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	Amețeli Tulburări de echilibru Mers anormal Convulsii
Afecțiuni cardiovasculare	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Tromboză venoasă/ tromboembolism
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	Constipație Vărsături Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepato-biliare	Frecvente Frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcționale hepatice Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Oboseală

<sup>1</sup>Halucinațiile au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

<sup>2</sup> Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste reacții adverse au fost raportate la pacienții tratați cu Ebixa.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului privitoare la supradozaj.

Simptome:

Doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg/zi timp de 3 zile) au fost asociate fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, astenie, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații, și tulburări de mers) și/sau simptome gastrointestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj pacientul a supraviețuit unei doze orale totale de 2000 mg memantină prezentând efecte asupra sistemului nervos central (comă timp de 10 zile, și mai târziu diplopie și agitație). Pacientului i s-a aplicat tratament simptomatic și plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Pacientului i se administrase 400 mg memantină pe cale orală. Acesta a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierderea conștienței.

Tratament:

În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a materialului substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu spălătura gastrică, cărbunele medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central (SNC) trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice. Alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

Există un număr tot mai mare de dovezi conform cărora tulburările neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la expresia simptomelor cât și la evoluția bolii în cazul demenței neurodegenerative.

Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, voltaj-dependent, cu afinitate moderată. Acesta modulează efectele concentrațiilor tonice patologice crescute ale glutamatului care pot determina disfuncții neuronale.

#### Studii clinice:

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți care sufereau de boală Alzheimer moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale la MMSE, mini testul pentru examinarea stării mentale (MMSE), de 3-14) au fost incluși 252 pacienți din ambulatoriu. Studiul a arătat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparativ cu placebo la 6 luni [(analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor (CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; studiu cooperativ privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; baterie de teste pentru afectare severă (SIB):  $p=0,002$ ]].

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer ușoare până la moderate (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți. Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare principale finale: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) și CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică a criteriului final principal de eficacitate în săptămâna 24.

O metaanaliză a pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) din șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studii cu pacienți cărora li se administrează monoterapie și studii cu pacienți aflați în tratament cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) au evidențiat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente în toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în ceea ce privește prevenirea agravării bolii, deoarece pacienții cărora li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei cărora li s-a administrat memantină (21% față de 11%,  $p<0,0001$ ).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție:

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%.  $t_{max}$ , este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

#### Distribuție:

Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori între 70 și 150 ng/ml (0,5-1  $\mu\text{mol/l}$ ), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5 până la 30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 l/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

#### Biotransformare:

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-

3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit, ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

Într-un studiu în care s-a utilizat  $^{14}\text{C}$ -memantină administrată oral, o valoare medie de 84% din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

#### Eliminare:

Memantina este eliminată monoexponențial cu un  $t_{1/2}$  terminal cuprins între 60 și 100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total ( $\text{Cl}_{\text{tot}}$ ) a fost de 170 ml/min și /1,73  $\text{m}^2$ , iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară.

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinii, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinii poate fi efectul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau prin ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

#### Linearitate:

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze cuprinse între 10 și 40 mg.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică:

La o doză de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii  $k_i$  (constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5  $\mu\text{mol/l}$  în cortexul frontal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de scurtă durată la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatiche maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la nerozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate au fost observate inconstant modificări oculare la rozătoare și la câine, dar nu și la maimuță. Examinările oftalmoscopice specifice efectuate în studiile clinice cu memantină nu au evidențiat nicio modificare oculară.

La rozătoare s-a observat fosfolipidoză în macrofagele pulmonare, datorită acumulării de memantină în lizozomi. Acest efect este cunoscut pentru alte substanțe active cu proprietăți cationice amfifile. Este posibilă o corelație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivel pulmonar. Acest efect a fost observat la rozătoare numai în cazul utilizării unor doze mari. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în doze maternotoxice, și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fătului prin expunere la concentrații identice sau puțin mai mari decât cele atinse la om în cazul dozelor terapeutice

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleul pentru comprimate filmate 5/10/15/20 mg:

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

Filmul pentru comprimatele filmate 5/10/15/20 mg:

Hipromeloză  
Macrogol 400  
Dioxid de titan

Suplimentar pentru comprimatele filmate de 10 mg:

Oxid galben de fer

Suplimentar pentru comprimatele filmate de 15 mg și 20 mg:

Oxid galben de fer și oxid roșu de fer

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiecare cutie conține 28 de comprimate filmate în 4 blistere din PVDC/PE/PVC/Al sau din PP/Al care conțin 7 comprimate filmate de 5 mg, 7 comprimate filmate de 10 mg, 7 comprimate filmate de 15 mg și 7 comprimate filmate de 20 mg

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/219/022

EU/1/02/219/036

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 Mai 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Mai 2007

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

MM/YYYY

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Web al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
DANEMARCA

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (a se vedea Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, vezi pct. 4.2)

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea de rapoarte periodice actualizate pentru acest produs sunt stabilite în lista de date de referință a Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE cu toate completările publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE CU BLISTERE**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 10 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

#### **2. DENUMIREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat conține clorhidrat de memantină 10 mg echivalent cu memantină 8,31 mg.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate.

14 comprimate filmate.

28 comprimate filmate.

30 comprimate filmate.

42 comprimate filmate.

49 x 1 comprimate filmate.

50 comprimate filmate.

56 comprimate filmate.

56 x 1 comprimate filmate.

70 comprimate filmate.

84 comprimate filmate.

98 comprimate filmate.

98 x 1 comprimate filmate.

100 comprimate filmate.

100 x 1 comprimate filmate.

112 comprimate filmate.

#### **5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Otliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 10 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE CU AMBALAJ INTERMEDIAR/COMPONENTĂ AL UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ „CHENARUL ALBASTRU”)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 10 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg echivalent cu memantină 8,31 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate  
50 comprimate filmate  
98 comprimate

Componentă a unui ambalaj multiplu care , nu se comercializează separat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/219/021 980 (10 cutii a câte 98) comprimate filmate.  
EU/1/02/219/012 1000 (20 cutii a câte 50) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 10 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETAREA ÎNVELIȘULUI EXTERIOR AL AMBALAJULUI MULTIPLU ÎNVELIT ÎN FOLIE (INCLUZÂND „CHENARUL ALBASTRU”)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 10 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg echivalent cu memantină 8,31 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Ambalaj multiplu: 980 (10 cutii a câte 98) comprimate filmate.

Ambalaj multiplu: 1000 (20 cutii a câte 50) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/219/021 980 (10 cutii a câte 98) comprimate filmate  
EU/1/02/219/012 1000 (20 cutii a câte 50) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 10 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 10 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 5 mg/doză, soluție orală  
Clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare activare a pompei eliberează 0,5 ml soluție care conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,16 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Soluția conține sorbat de potasiu și sorbitol E420.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție orală.  
50 ml.  
100 ml.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

O dată pe zi  
A se citi prospectul înainte de utilizare  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.  
A se utiliza în termen de 3 luni de la prima deschidere.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa5 mg/doză soluție orală

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETA PENTRU FLACON CA AMBALAJ INTERMEDIAR AL UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ „CHENARUL ALBASTRU”)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 5 mg/, doză soluție orală  
clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare activare a pompei eliberează 0,5 ml soluție care conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,16 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Soluția conține sorbat de potasiu și sorbitol E420.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. CONȚINUTUL PE AMBALAJ ȘI FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție orală

50 ml

Componentă a unui ambalaj multiplu , nu se comercializează separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

O dată pe zi  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi peste 30°C  
A se utiliza în termen de 3 luni de la prima deschidere.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(E)AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/219/ 013 500 ml (10 flacoane a câte 50 ml)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 5 mg/doză soluție orală

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETAREA ÎNVELIȘULUI EXTERIOR AL AMBALAJULUI MULTIPLU ÎNVELIT ÎN FOLIE (INCLUZÂND ȘI „CHENARUL ALBASTRU”)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 5 mg/doză, soluție orală  
clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare activare a pompei eliberează 0,5 ml soluție care conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,16 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Soluția conține sorbat de potasiu și sorbitol E420.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție orală

Ambalaj multiplu: 500 ml (care conține 10 cutii cu 50 ml) soluție orală.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

O dată pe zi  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.  
A se utiliza în termen de 3 luni de la prima deschidere.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 5mg/, soluție

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE CU 28 COMPRIMATE – PACHET PENTRU ÎNCEPEREA TRATAMENTULUI – SCHEMĂ DE TRATAMENT PENTRU 4 SĂPTĂMÂNI**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 5 mg comprimate filmate.  
Ebixa 10 mg comprimate filmate.  
Ebixa 15 mg comprimate filmate.  
Ebixa 20 mg comprimate filmate.  
Clorhidrat de memantină

#### **2. DENUMIREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,15 mg.  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 15 mg, echivalent cu memantină 12,46 mg.  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet de inițiere a tratamentului  
Fiecare cutie de 28 comprimate filmate pentru o schemă de tratament cu durata de 4 săptămâni conține:  
7 comprimate filmate Ebixa 5 mg  
7 comprimate filmate Ebixa 10 mg  
7 comprimate filmate Ebixa 15 mg  
7 comprimate filmate Ebixa 20 mg

#### **5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

O dată pe zi.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

Luăți o singură tabletă pe zi

Ebixa 5 mg  
Clorhidrat de memantină  
Săptămâna 1, Ziua 1 2 3 4 5 6 7  
7 Comprimate filmate Ebixa 5 mg

Ebixa 10 mg  
Clorhidrat de memantină  
Saptămâna 2, Ziua 8 9 10 11 12 13 14  
7 Comprimare filmate Ebixa 10 mg

Ebixa 15 mg  
Clorhidrat de memantină  
Saptămâna 3, Ziua 15 16 17 18 19 20 21  
7 Comprimare filmate Ebixa 15 mg

Ebixa 20 mg  
Clorhidrat de memantină  
Saptămâna 4, Ziua 22 23 24 25 26 27 28  
7 Comprimare filmate Ebixa 20 mg

Pentru continuarea tratamentului vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/219/022 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg comprimate filmate.

EU/1/02/219/036 7 x 5 mg + 7 x 10 mg + 7 x 15 mg 7 x 20 mg comprimate filmate.

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU PACHET BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 20 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate.

14 comprimate filmate.

28 comprimate filmate.

42 comprimate filmate.

49 x 1 comprimate filmate.

56 comprimate filmate.

56 x 1 comprimate filmate.

70 comprimate filmate.

84 comprimate filmate.

98 comprimate filmate.

98 x 1 comprimate filmate.

100 x 1 comprimate filmate.

112 comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

O dată pe zi

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 20 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE CU AMBALAJ INTERMEDIAR /COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU  
(FĂRĂ “ CHENARUL ALBASTRU”)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 20 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate  
42 comprimate filmate  
Componentă a ambalajului multiplu, nu se comercializează separat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

O dată pe zi  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/219/035 840 (20 cutii a câte 42) comprimate filmate  
EU/1/02/219/049 840 (20 cutii a câte 42) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 20 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETA ÎNVELIȘULUI EXTERIOR AL AMBALAJULUI MULTIPLU ÎNVELIT ÎN FOLIE (INCLUZÂND “CHENARUL ALBASTRU”**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 20 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

**2. DENUMIREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Ambalaj multiplu: 840 ( 20 de cutii a câte 42) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

O dată pe zi.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL.AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/219/035 840 (20 cutii a cate 42) comprimate filmate  
EU/1/02/219/049 840 (20 cutii a cate 42) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ebixa 20 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ebixa 20 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de memantină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP{LL.AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**5. ALTE INFORMAȚII**

Luni → Marți → Miercuri → Joi → Vineri → Sâmbătă → Duminică

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Ebixa 10 mg comprimate filmate**

Clorhidrat de memantină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor

persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ebixa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ebixa
3. Cum să luați Ebixa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ebixa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Ebixa și pentru ce se utilizează**

Ebixa conține substanța activă clorhidrat de memantină

Aceasta aparține grupului de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței.

Pierderea memoriei în boala Alzheimer este datorată tulburării transmisiei semnalelor în creier. Creierul conține așa-numiții receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Ebixa aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Ebixa acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

Ebixa se utilizează pentru tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ebixa**

#### **Nu luați Ebixa**

- dacă sunteți alergic la memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

#### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră înainte de a lua Ebixa

- dacă aveți antecedente de convulsii epileptice

- dacă ați suferit recent un infarct miocardic (atac de inimă), sau dacă suferiți de insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

În aceste situații, tratamentul trebuie supravegheat cu atenție, iar beneficiul clinic al tratamentului cu Ebixa trebuie reevaluat de către medicul dumneavoastră la intervale regulate.

Dacă suferiți de insuficiență renală (probleme cu rinichii), medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție funcția renală și dacă este necesar să adapteze corespunzător dozele de memantină.

Dacă suferiți de acidoză tubulară renală (ATR-exces în sânge de substanțe care formează acizi, datorită disfuncției renale (funcția renală redusă)) sau de infecții severe ale tractului urinar (structura anatomică care transportă urina), poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anestezic), dextrometorfan (folosit în general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

Ebixa nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Alte medicamente și Ebixa**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Ebixa și poate fi necesară ajustarea dozelor de către medicul dumneavoastră:

- amantadină, ketamină, dextrometorfan
- dantrolen, baclofen
- cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină, nicotină
- hidroclorotiazidă (sau orice asociere care conține hidroclorotiazidă)
- anticolinergice (substanțe utilizate, în general, pentru tratamentul tulburărilor de mișcare sau - crampelor intestinale)
- anticonvulsivante (substanțe utilizate, în general, pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor)
- barbiturice (substanțe utilizate, în general, pentru inducerea somnului)
- agoniști dopaminergici (substanțe cum ar fi L-dopa, bromocriptină);
- neuroleptice (substanțe utilizate în tratamentul tulburărilor psihice).
- anticoagulante orale

Dacă vă internați în spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Ebixa

### **Fbixa cu alimente și băuturi**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați schimbat recent sau intenționați să schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să deveniți gravidă



adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### Sarcina

Utilizarea memantinei nu este recomandată la femeile gravide.

#### Alăptarea

Femeile care iau Ebixa nu trebuie să alăpteze.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

De asemenea, Ebixa vă poate modifica reactivitatea, afectând capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

### **Ebixa conține sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per tabletă, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să luați Ebixa**

Luați întotdeauna Ebixa exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de Ebixa recomandată pentru adulți și persoane vârstnice este de 20 mg o dată pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, această doză este atinsă gradat conform următoarei scheme zilnice de tratament:

săptămâna 1	o jumătate de comprimat de 10 mg
săptămâna 2	un comprimat de 10 mg
săptămâna 3	un comprimat și jumătate de 10 mg
săptămâna 4 și după	două comprimate de 10 mg pe zi

Doza inițială uzuală este de o jumătate de comprimat o dată pe zi (1x5 mg) în prima săptămână. Aceasta se crește la un comprimat o dată pe zi (1 x 10 mg) în a doua săptămână și la 1 comprimat și jumătate o dată pe zi în a treia săptămână. Începând din a patra săptămână, doza uzuală este de 2 comprimate o dată pe zi (1 x 20 mg).

### **Doze la pacienții cu insuficiență renală**

Dacă aveți insuficiență renală, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată afecțiunii dumneavoastră. În acest caz, medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze funcția renală la intervale stabilite.

### **Mod de administrare**

Ebixa trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru ca medicamentul să fie benefic trebuie să îl luați cu regularitate zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

### **Durata tratamentului**

Continuați să luați Ebixa atât timp cât aceasta vă face bine. Medicul dumneavoastră trebuie să vă evalueze tratamentul în mod regulat.

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Ebixa**

- În general, dacă luați o doză de Ebixa prea mare aceasta nu vă face niciun rău. Puteți prezenta mai accentuat simptomele descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- Dacă se produce un supradozaj cu Ebixa, adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați ajutor medical, deoarece puteți să aveți nevoie de asistență medicală.

### **Dacă uitați să luați Ebixa**

- Dacă observați că ați uitat să luați doza dumneavoastră de Ebixa, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate sunt ușoare până la moderate.

*Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)*

- dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, respirație dificilă, hipertensiune arterială și hipersensibilitate la medicament

*Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)*

- oboseală, infecții fungice, confuzie, halucinații, vărsături, tulburări de mers, insuficiență cardiacă și cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă/tromboembolism)

*Foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10.000)*

- convulsii

*Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).*

- Inflamații ale pancreasului, inflamație la nivelul ficatului (hepatită) și reacții psihotice

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului la pacienții tratați cu Ebixa.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Ebixa**

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

Ce conține Ebixa

-Substanța activă este clorhidratul de memantină. Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg echivalent cu memantină 8,31 mg.

-Celelalte componente sunt, celuloză microcristalină, croscarmeloza sodica, dioxid de siliciu coloidal anhidru, și stearat de magneziu, toate în nucleul comprimatului; și hipromeloză, macrogol 400, dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E 172) toate în filmul comprimatului.

### **Cum arată Ebixa și conținutul ambalajului**

Ebixa comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare galben pal până la galben, de formă ovală, cu o liniemediană și marcate pe o față cu "1 0" și cu "M M" pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în părți egale.

Ebixa comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere cu 14 comprimate, 28 comprimate, 30 comprimate, 42 comprimate, 49 x 1 comprimate, 50 comprimate, 56 comprimate, 56 x 1 comprimate, 70 comprimate, 84 comprimate, 98 comprimate, 98 x 1 comprimate, 100 comprimate, 100 x 1 comprimate, 112 comprimate, 980 (10 x 98) comprimate sau 1000 (20 x 50) comprimate. Mărimile de ambalaj 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate sunt prezentate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață/Producătorul:**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului Autorizației de Punere pe Piață:

### **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

### **Lietuva**

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

**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

**Κόσπος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

H. Lundbeck A/S, Danija  
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

**Acest prospect a fost aprobat ultima dată în MM/YYYY**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Ebixa 5 mg/doză soluție orală** Clorhidrat de memantină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în prospect**

1. Ce este Ebixa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ebixa
3. Cum să luați Ebixa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ebixa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Ebixa și pentru ce se utilizează**

Ebixa conține substanța activă clorhidrat de memantină

Aceasta aparține grupului de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței.

Pierderea memoriei în boala Alzheimer este datorată tulburării transmisiei semnalelor în creier. Creierul conține așa-numiții receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Ebixa aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Ebixa acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

Ebixa se utilizează pentru tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderat până la severă.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ebixa**

##### **Nu luați Ebixa**

- dacă sunteți alergic la memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct.6).

##### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră înainte de a lua Ebixa

- dacă aveți antecedente de convulsii epileptice
- dacă ați suferit recent un infarct miocardic (atac de inimă), sau dacă suferiți de insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

În aceste situații, tratamentul trebuie supravegheat cu atenție, iar beneficiul clinic al tratamentului cu Ebixa trebuie reevaluat de către medicul dumneavoastră la intervale regulate.

Dacă suferiți de insuficiență renală (probleme cu rinichii) medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție funcția renală și să adapteze corespunzător dozele de memantină.

Dacă suferiți de acidoză tubulară renală (ATR-exces în sânge de substanțe care formează acizi, datorită disfuncției renale (funcția renală redusă)) sau de infecții severe ale tractului urinar (structura anatomică care transportă urina), poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anesthetic), dextrometorfan (folosit în general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

Ebixa nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Alte medicamente și Ebixa**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Ebixa și poate fi necesară ajustarea dozelor de către medicul dumneavoastră:

- amantadină, ketamină, dextrometorfan
- dantrolen, baclofen
- cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină, nicotină
- hidroclorotiazidă (sau orice asociere care conține hidroclorotiazidă)
- anticolinergice (substanțe utilizate, în general, pentru tratamentul tulburărilor de mișcare sau crampelor intestinale)
- anticonvulsivante (substanțe utilizate, în general, pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor)
- barbiturice (substanțe utilizate, în general, pentru inducerea somnului)
- agoniști dopaminergici (substanțe cum ar fi L-dopa, bromocriptină);
- neuroleptice (substanțe utilizate în tratamentul tulburărilor psihice).
- anticoagulante orale

Dacă vă internați în spital, informați-vă medical că urmați tratament cu Ebixa

### **Ebixa cu alimente și băuturi**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați schimbat recent sau intenționați să schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuiți să deveniți gravidă

adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Sarcina**

Utilizarea memantinei nu este recomandată la femeile gravide.

### **Alăptarea**

Femeile care iau Ebixa nu trebuie să alăpteze.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

De asemenea, Ebixa vă poate modifica reactivitatea, afectând capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

### **Ebixa conține sorbitol și potasiu**

Acest medicament conține 100 mg de sorbitol la fiecare gram, ceea ce este echivalent cu 200 mg/4 activări ale pompei. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la unele categorii de glucide sau dacă vi s-a pus diagnosticul de intoleranță ereditară la fructoză (HFI), o tulburare genetică rară din cauza căreia o persoană nu poate descompune fructoza, spuneți-i acest lucru înainte să primiți acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va da sfaturile necesare.

Acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol nmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”

## **3. Cum să luați Ebixa**

Luați întotdeauna Ebixa exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

O doză eliberată conține 5 mg clorhidrat de memantină.

Doza de Ebixa recomandată pentru adulți și persoane vârstnice este de patru activări ale pompei (patru doze) echivalent cu 20 mg o dată pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție reacțiilor adverse, această doză este atinsă gradat conform următoarei scheme zilnice de tratament:

săptămâna 1	O activare a pompei
săptămâna 2	Două activări ale pompei
săptămâna 3	Trei activări ale pompei
săptămâna 4 și după	Patru activări ale pompei

Doza inițială uzuală este de o activare a pompei o dată pe zi (1 x 5 mg) în prima săptămână. Aceasta doză se crește în a doua săptămână la două activări ale pompei o dată pe zi (1x 10 mg) și în a treia săptămână trei activări ale pompei o dată pe zi (1x 15 mg). Începând din a patra săptămână, doza recomandată este de patru activări ale pompei o dată pe zi (1 x 20 mg).



## **Doze la pacienții cu insuficiență renală**

Dacă aveți insuficiență renală, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată afecțiunii dumneavoastră. În acest caz, medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze funcția renală la intervale stabilite.

### **Mod de administrare**

Ebixa trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru ca medicamentul să fie benefic trebuie să îl luați cu regularitate zi de zi, în același moment al zilei. Soluția trebuie luată cu puțină apă. Soluția pot fi luată cu sau fără alimente.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de preparare și manipulare a medicamentului vezi informațiile prezentate la sfârșitul acestui prospect.

### **Durata tratamentului**

Continuați să luați Ebixa atât timp cât aceasta vă face bine. Medicul dumneavoastră trebuie să vă evalueze tratamentul în mod regulat.

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Ebixa**

- În general, dacă luați o doză de Ebixa prea mare aceasta nu vă face niciun rău. Puteți prezenta mai accentuat simptomele descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- Dacă se produce un supradozaj cu Ebixa, adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați ajutor medical, deoarece puteți să aveți nevoie de asistență medicală.

### **Dacă uitați să luați Ebixa**

- Dacă observați că ați uitat să luați doza dumneavoastră de Ebixa, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

*Frecvente (afectează 1 până la 10 persoane din 100)*

- dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, respirație dificilă, hipertensiune arterială și hipersensibilitate la medicament

*Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 persoane din 1000)*

- oboseală, infecții fungice, confuzie, halucinații, vărsături, tulburări de mers, insuficiență cardiacă și cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă/tromboembolism)

*Foarte rare (afectează mai puțin de 1 din 10.000 de persoane)*

- convulsii

*Frecvență necunoscută (din datele disponibile nu pot fi estimate).*

- Inflamații ale pancreasului, inflamație la nivelul ficatului (hepatită) și reacții psihotice

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului la pacienții tratați cu Ebixa.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Ebixa**

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de pe flacon, după EXP. Data expirării referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Conținutul flaconului trebuie utilizat în decurs de 3 luni din momentul deschiderii acestuia.

Flaconul cu pompa montată trebuie ținut și transportat numai în poziție verticală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Ebixa**

-Substanța activă este clorhidratul de memantină. Fiecare activare a pompei eliberează 0,5 ml soluție care conține clorhidrat de memantină 5 mg, echivalent cu memantină 4,16 mg.

-Celelalte componente sunt: sorbat de potasiu, sorbitol E420 și apă purificată.

### **Cum arată Ebixa și conținutul ambalajului**

Ebixa, soluție orală se prezintă ca o soluție limpede și incoloră sau ușor gălbuie.

Ebixa soluție orală este disponibil în flacoane a 50 ml, 100 ml sau 10 x 50 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață/Producătorul:**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului Autorizației de Punere pe Piață:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

H. Lundbeck A/S, Dānija  
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, Daniija  
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

**Acest prospect a fost aprobat ultima dată în MM/YYYY**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**Alte surse de informații****Instrucțiuni pentru folosirea corectă a pompei.**

Soluția nu trebuie turnată sau pompată din flacon sau pompă direct în gură. Eliberați doza necesară într-o lingură sau într-un pahar de apă utilizând pompa.

Scoateți capacul înfiletat de pe flacon:

Capacul trebuie rotit în sens invers acelor de ceasornic, defiletat complet și scos (fig.1)

1.



Montarea pompei dozatoare pe flacon:

Scoateți pompa dozatoare din pungă de plastic (fig.2) și puneți-o în partea de sus a flaconului. Introduceți atent tubul de plastic în flacon. Țineți pompa dozatoare în gâtul flaconului și înfiletați în sensul acelor de ceasornic până când este fixată ferm (fig.3). Pompa dozatoare se înfiletează o singură dată când se începe utilizarea și nu mai trebuie defiletată niciodată pe parcursul utilizării.

2.



3.



Cum funcționează pompa dozatoare:

Capul pompei dozatoare are două poziții și este ușor de învârtit:

- în sens invers acelor de ceasornic –poziția „deschis”
- în sensul acelor de ceasornic -poziția „închis”

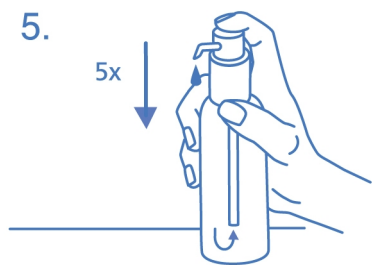
Capul pompei dozatoare nu trebuie apăsat în jos dacă se află în poziția „închis”. Soluția poate fi eliberată numai când capul este în poziția „deschis”. Pentru a se deschide, întoarceți capul pompei în direcția indicată până când numai poate fi întors mai mult (aproximativ o optime de rotație fig.4). Pompa dozatoare este gata pentru a fi utilizată.

4.



Pregătirea pompei dozatoare:

Când este utilizată pentru prima dată, pompa dozatoare nu eliberează corect cantitatea de soluție orală. De aceea, pompa trebuie pregătită (amorsată) prin apăsarea completă în jos a capului pompei dozatoare de cinci ori succesiv (fig. 5)



Soluția eliberată în acest mod se elimină. Data următoare când capul pompei dozatoare este apăsat complet în jos (echivalent cu o activarea a pompei), va elibera doza corectă (fig.6)

6.



Utilizarea corectă a pompei dozatoare:

Puneți flaconul pe o suprafață plată, orizontală, de exemplu pe o masă și utilizați-l numai în poziție verticală. Tineți un pahar cu puțină apă sau o lingură lângă picurător. Apăsați în jos capul pompei dozatoare într-o manieră fermă și calmă - nu prea încet (fig. 7, fig. 8).

7.



8.



Capul pompei dozatoare poate apoi fi eliberat și este gata pentru următoarea activare a pompei.

Pompa dozatoare poate fi utilizată numai cu soluția Ebixa disponibilă în flacon nu și pentru alte tipuri de substanțe sau recipiente. Dacă în timpul utilizărilor pompa nu funcționează corect adresați-vă-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Închideți pompa dozatoare după ce utilizați Ebixa.

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**Ebixa 5 mg comprimate filmate**  
**Ebixa 10 mg comprimate filmate**  
**Ebixa 15 mg comprimate filmate**  
**Ebixa 20 mg comprimate filmate**  
Clorhidrat de memantină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ebixa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ebixa
3. Cum să luați Ebixa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ebixa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Ebixa și pentru ce se utilizează**

Ebixa conține substanța activă clorhidrat de memantină

Aceasta aparține grupului de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței.

Pierderea memoriei în boala Alzheimer este datorată tulburării transmisiei semnalelor în creier. Creierul conține așa-numiții receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Ebixa aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Ebixa acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

Ebixa se utilizează pentru tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ebixa**

#### **Nu luați Ebixa**

- dacă sunteți alergic la memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

#### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră înainte de a lua Ebixa

- dacă aveți antecedente de convulsii epileptice
- dacă ați suferit recent un infarct miocardic (atac de inimă), sau dacă suferiți de insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.



În aceste situații, tratamentul trebuie supravegheat cu atenție, iar beneficiul clinic al tratamentului cu Ebixa trebuie reevaluat de către medicul dumneavoastră la intervale regulate.

Dacă suferiți de insuficiență renală (probleme cu rinichi) medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție funcția renală și să adapteze corespunzător dozele de memantină.

Dacă suferiți de acidoză tubulară renală (ATR-exces în sânge de substanțe care formează acizi, datorită disfuncției renale (funcția renală redusă)) sau de infecții severe ale tractului urinar (structura anatomică care transportă urina), poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anestetic), dextrometorfan (folosit în general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

Ebixa nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Alte medicamente și Ebixa**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Ebixa și poate fi necesară ajustarea dozelor de către medicul dumneavoastră:

- amantadină, ketamină, dextrometorfan
- dantrolen, baclofen
- cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină, nicotină
- hidroclorotiazidă (sau orice asociere care conține hidroclorotiazidă)
- anticolinergice (substanțe utilizate, în general, pentru tratamentul tulburărilor de mișcare sau crampele intestinale)
- anticonvulsivante (substanțe utilizate, în general, pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor)
- barbiturice (substanțe utilizate, în general, pentru inducerea somnului)
- agoniști dopaminergici (substanțe cum ar fi L-dopa, bromocriptină);
- neuroleptice (substanțe utilizate în tratamentul tulburărilor psihice).
- anticoagulante orale

Dacă vă internați în spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Ebixa

### **Ebixa cu alimente și băuturi**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați schimbat recent sau intenționați să schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să deveniți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

## Sarcina

Utilizarea memantinei nu este recomandată la femeile gravide.

## Alăptarea

Femeile care iau Ebixa nu trebuie să alăpteze.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

De asemenea, Ebixa vă poate modifica reactivitatea, afectând capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

## Ebixa conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per tabletă, adică practic „nu conține sodiu”.

## 3. Cum să luați Ebixa

Pachetul pentru inițierea tratamentului cu Ebixa este destinat utilizării numai la începutul tratamentului cu Ebixa. Luați întotdeauna Ebixa exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru tratament este de 20 mg pe zi și se realizează prin creșterea treptată a dozei de Ebixa pe parcursul primelor trei săptămâni de tratament. Schema de tratament este indicată și pe ambalajul pachetului pentru de inițierea tratamentului. Luați un comprimat o dată pe zi.

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Luați câte un comprimat filmat de 5 mg (de culoare albă până la aproape albă, de formă ovală-alungită) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Luați câte un comprimat filmat de 10 mg (de culoare galben pal până la galben, formă ovală) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Luați câte un comprimat filmat de 15 mg (de culoare gri-portocaliu, de formă ovală-alungită) pe zi, timp de 7 zile.

Săptămâna 4 (zilele 22-28):

Luați câte un comprimat filmat de 5 mg (de culoare gri-roșu, de formă ovală-alungită) pe zi, timp de 7 zile.

săptămâna 1	Comprimat de 5 mg
săptămâna 2	Comprimat de 10 mg
săptămâna 3	Comprimat de 15 mg

săptămâna 4 și după	Comprimate de 20 mg o dată pe zi
------------------------	-------------------------------------

### **Doza de întreținere**

Doza zilnică recomandată este de 20 mg o dată pe zi.  
Pentru continuarea tratamentului, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră i.

### **Doze la pacienții cu insuficiență renală**

Dacă aveți insuficiență renală, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată afecțiunii dumneavoastră.  
În acest caz, medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze funcția renală la intervale stabilite.

### **Mod de administrare**

Ebixa trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru a profita de medicament, ar trebuie să îl luați cu regularitate zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă.  
Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

### **Durata tratamentului**

Continuați să luați Ebixa atât timp cât aceasta vă face bine. Medicul dumneavoastră trebuie să vă evalueze tratamentul în mod regulat.

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Ebixa**

- În general, dacă luați o doză de Ebixa prea mare aceasta nu vă face niciun rău. Puteți prezenta mai accentuat simptomele descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- Dacă se produce un supradozaj cu Ebixa, adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați ajutor medical, deoarece puteți să aveți nevoie de asistență medicală.

### **Dacă uitați să luați Ebixa**

- Dacă observați că ați uitat să luați doza dumneavoastră de Ebixa, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți alte întrebări despre utilizarea acestui medicament, întrebați-vă medicul sau farmacistul.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate sunt ușoare până la moderate.

*Frecvente (1 până la 10 persoane din 100)*

- dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, respirație dificilă, hipertensiune arterială și hipersensibilitate la medicament

*Mai puțin frecvente (1 până la 10 persoane din 1000)*

- oboseală, infecții fungice, confuzie, halucinații, vărsături, tulburări de mers, insuficiență cardiacă și cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă/tromboembolism)

*Foarte rare (la mai puțin de 1 din 10.000 de persoane)*

- convulsii

*Frecvență necunoscută (din datele disponibile nu pot fi estimate).*

- Inflamații ale pancreasului, inflamație la nivelul ficatului (hepatită) și reacții psihotice

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului la pacienții tratați cu Ebixa.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Ebixa**

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Ebixa**

- Substanța activă este clorhidratul de memantină. Fiecare comprimat conține clorhidrat de memantină 5/10/15/20 mg, echivalent cu memantină 4,15/8,31/12,46/16,62 mg.

- Celelalte componente ingrediente pentru ale comprimatelor filmate Ebixa 5/10/15 și 20 mg sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, toate în nucleul comprimatului, și hipromeloză, macrogol 400, dioxid de titan (E 171) și suplimentar pentru comprimatele filmate Ebixa 10 mg este oxid galben de fer (E 172) și pentru comprimatele filmate Ebixa de 15 mg și 20 mg oxid galben de fer și oxid roșu de fer (E 172), toate în filmul comprimatului.

### **Cum arată Ebixa și conținutul ambalajului**

Ebixa comprimate filmate de 5 mg sunt de culoare albă până la aproape albă, cu formă ovală-alungită, ștanțate cu "5" pe o parte și "MEM" pe cealaltă parte.

Ebixa comprimate filmate de 10 mg sunt de culoare galben palpână la galben, de formă ovală cu o linie mediană și marcate pe o față cu "1 0" și cu "M M" pe cealaltă față. Comprimatul poate fi împărțit în părți egale.

Ebixa comprimate filmate de 15 mg sunt de culoare portocalie până la gri-portocaliu, cu formă ovală-alungită, ștanțate cu "15" pe o parte și "MEM" pe cealaltă parte.

Ebixa comprimate filmate de 20 mg sunt de culoare roșu deschis până la gri-roșu, cu formă ovală-alungită, ștanțate cu "20" pe o parte și "MEM" pe cealaltă parte.

O cutie pentru inițierea tratamentului conține 28 comprimate în 4 blistere cu 7 comprimate de Ebixa 5 mg, 7 comprimate de Ebixa 10 mg, 7 comprimate de Ebixa 15 mg și 7 comprimate de Ebixa 20 mg.

### **Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață/Producătorul:**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby,  
Danemarca

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului Autorizației de Punere pe Piață:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

H. Lundbeck A/S, Dānija  
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

**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, Danija  
Tel: + 45 36301311

**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

**Acest prospect a fost aprobat ultima dată în MM/YYYY**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Ebixa 20 mg comprimate filmate**

Clorhidrat de memantină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ebixa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ebixa
3. Cum să luați Ebixa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ebixa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Ebixa și pentru ce se utilizează**

Ebixa conține substanța activă clorhidrat de memantină

Aceasta aparține grupului de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței.

Pierderea memoriei în boala Alzheimer este datorată tulburării transmisiei semnalelor în creier. Creierul conține așa-numiții receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Ebixa aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Ebixa acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

Ebixa se utilizează pentru tratamentul pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ebixa**

#### **Nu luați Ebixa**

- dacă sunteți alergic la memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

#### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră înainte de a lua Ebixa

- dacă aveți antecedente de convulsii epileptice
- dacă ați suferit recent un infarct miocardic (atac de inimă), sau dacă suferiți de insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

În aceste situații, tratamentul trebuie supravegheat cu atenție, iar beneficiul clinic al tratamentului cu Ebixa trebuie reevaluat de către medicul dumneavoastră la intervale regulate.

Dacă suferiți de insuficiență renală (probleme cu rinichii), medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție funcția renală și să adapteze corespunzător dozele de memantină.

Dacă suferiți de acidoză tubulară renală (ATR-exces în sânge de substanțe care formează acizi, datorită disfuncției renale (funcția renală redusă)) sau de infecții severe ale tractului urinar (structura anatomică care transportă urina), poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anestetic), dextrometorfan (folosit în general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

Ebixa nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Alte medicamente și Ebixa**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Ebixa și poate fi necesară ajustarea dozelor de către medicul dumneavoastră:

- amantadină, ketamină, dextrometorfan
- dantrolen, baclofen
- cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină, nicotină
- hidroclorotiazidă (sau orice asociere care conține hidroclorotiazidă)
- anticolinergice (substanțe utilizate, în general, pentru tratamentul tulburărilor de mișcare sau crampelor intestinale)
- anticonvulsivante (substanțe utilizate, în general, pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor)
- barbiturice (substanțe utilizate, în general, pentru inducerea somnului)
- agoniști dopaminergici (substanțe cum ar fi L-dopa, bromocriptină);
- neuroleptice (substanțe utilizate în tratamentul tulburărilor psihice).
- anticoagulante orale

Dacă vă internați în spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Ebixa

### **Ebixa cu alimente și băuturi**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați schimbat recent sau intenționați să schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să deveniți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Sarcina**



Utilizarea memantinei nu este recomandată la femeile gravide.

### **Alăptarea**

Femeile care iau Ebixa nu trebuie să alăpteze.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

De asemenea, Ebixa vă poate modifica reactivitatea, afectând capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

### **Ebixa conține sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per tabletă, adică practic „nu conține sodiu”.

### **Informații importante privind unele componente ale Ebixa**

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Doctorul vă va sfătui.

## **3. Cum să luați Ebixa**

Luați întotdeauna Ebixa exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de Ebixa recomandată pentru adulți și persoane vârstnice este de 20 mg o dată pe zi.

Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, această doză este atinsă gradat conform următoarei scheme zilnice de tratament. Pentru creșterea dozei sunt disponibile comprimate de alte concentrații.

La inițierea tratamentului, veți începe să luați comprimate filmate Ebixa 5 mg o dată pe zi. Această doză va fi crescută săptămânal cu 5 mg până la atingerea dozei recomandate (de întreținere). Doza recomandată de întreținere este de 20 mg o dată pe zi, care se atinge la începutul celei de a patra săptămâni.

### **Doze la pacienții cu insuficiență renală**

Dacă aveți insuficiență renală, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată afecțiunii dumneavoastră. În acest caz, medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze funcția renală la intervale stabilite.

### **Mod de administrare**

Ebixa trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru a profita de medicament, ar trebuie să îl luați cu regularitate zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

### **Durata tratamentului**

Continuați să luați Ebixa atât timp cât aceasta vă face bine. Medicul dumneavoastră trebuie să vă evalueze tratamentul în mod regulat.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Ebixa**

- În general, dacă luați o doză de Ebixa prea mare aceasta nu vă face niciun rău. Puteți prezenta mai accentuat simptomele descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- Dacă se produce un supradozaj cu Ebixa, adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați ajutor medical, deoarece puteți să aveți nevoie de asistență medicală.

#### **Dacă uitați să luați Ebixa**

- Dacă observați că ați uitat să luați doza dumneavoastră de Ebixa, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți alte întrebări despre utilizarea acestui medicament, întrebați-vă medicul sau farmacistul.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate sunt ușoare până la moderate.

*Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)*

- dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, respirație dificilă, hipertensiune arterială și hipersensibilitate la medicament

*Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)*

- oboseală, infecții fungice, confuzie, halucinații, vărsături, tulburări de mers, insuficiență cardiacă și cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă/tromboembolism)

*Foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10.000)*

- convulsii

*Frecvența necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).*

- Inflamații ale pancreasului, inflamație la nivelul ficatului (hepatită) și reacții psihotice

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului la pacienții tratați cu Ebixa.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Ebixa

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Ebixa

-Substanța activă este clorhidratul de memantină. Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg echivalent cu memantină 16,62 mg.

-Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, toate în nucleul comprimatului; și hipromeloză, macrogol 400, dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer și oxid roșu de fer (E 172), toate în filmul comprimatului.

### Cum arată Ebixa și conținutul ambalajului

Ebixa comprimate filmate sunt de culoare roșu deschis până la gri-roșu, cu formă ovală-alungită, ștanțate cuau"20" pe o parte și"MEM" pe cealaltă parte.

Ebixa comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere a 14 comprimate, 28 comprimate, 42 comprimate, 49 x 1 comprimate, 56 comprimate, 56 x 1 comprimate, 70 comprimate, 84 comprimate, 98 comprimate, 98 x 1 comprimate, 100 x 1 comprimate, 112 comprimate sau 840 (20 x 42) comprimate. Mărimile de ambalaj 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate sunt prezentate în blistere perforate pentru eliberarea unei unițiți dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață/Producătorul

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului Autorizației de Punere pe Piață:

**Belgique/België/Belgien**  
Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 7979

**Lietuva**  
H. Lundbeck A/S, Dānija  
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

**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, Danija  
Tel: + 45 36301311

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost aprobat ultima dată în MM/YYYY**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.