

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

15 ottobre 2010

Comunicazione rivolta a Medici ed Operatori sanitari sull'associazione tra Ebixa®, memantina cloridrato soluzione orale, e casi di sovradosaggio dovuti ad errori di somministrazioni

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

In sintesi

- Memantina cloridrato soluzione orale con nuova pompa dosatrice è in commercio in Italia da luglio 2010. Questa confezione sostituisce memantina gocce orali, soluzione con contagocce, che è in via di smaltimento scorte. Si stima che a partire dalla fine di dicembre 2010 non saranno più disponibili sul mercato italiano confezioni con contagocce.
- Sono stati riportati diversi casi di errori di somministrazione di memantina soluzione orale con la nuova pompa dosatrice, che hanno portato a casi di sovradosaggio. Gli errori di somministrazione del farmaco sono stati causati dalla confusione verificatasi tra i quantitativi erogati con la pompa dosatrice e quelli erogati con il contagocce.
- Il personale sanitario deve essere a conoscenza del fatto che esistono differenze di dosi e schemi posologici tra la pompa dosatrice ed il contagocce di memantina.
- Le dosi di memantina erogate con la pompa dosatrice sono le seguenti: una pressione della pompa dosatrice verso il basso eroga 0,5 ml di soluzione, corrispondenti a 5 mg di memantina. La dose massima giornaliera di farmaco è di 20 mg o 4 pressioni della pompa dosatrice verso il basso.
- La invitiamo a prestare particolare attenzione alle dosi ed allo schema posologico dei medicinali contenenti memantina, in particolare nella fase di transizione dalle confezioni con contagocce a quelle con la nuova pompa dosatrice. Le chiediamo, inoltre, di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di quanto segue:
 - Che memantina ha un nuovo erogatore con pompa dosatrice, di come deve essere utilizzata la pompa dosatrice ed in merito ai nuovi dosaggi e schemi posologici
 - Della necessità di leggere attentamente il Foglio Illustrativo di memantina soluzione orale erogata con la pompa dosatrice

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

In accordo con EMA, H. Lundbeck A/S desidera informarLa che sono stati segnalati dei casi di errori di somministrazione di memantina soluzione orale associati al nuovo erogatore con pompa dosatrice, esitati in sovradosaggio del farmaco.

Dal 2002, memantina cloridrato è disponibile per il trattamento di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer e può essere somministrata come compresse o come soluzione orale. La nuova pompa

*DIK
CONFUSIONE*

*201000007854 AG
26-10-10*

dosatrice è stata introdotta sul mercato italiano nel luglio 2010 per dosare in modo più semplice la soluzione orale e sostituisce il contagocce usato in precedenza. Si stima che le confezioni con contagocce non saranno più disponibili nel mercato italiano a partire dalla fine di dicembre 2010.

Alla data del 9 agosto 2010, sono stati segnalati sette (7) casi di errori di somministrazione con l'erogatore con pompa dosatrice. Nessuno dei casi ha avuto esito fatale. Un paziente è stato ricoverato in ospedale per cause non note, ma è guarito; due pazienti hanno manifestato assopimento e sonnolenza, reazioni già riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), sulla base dell'attuale esperienza acquisita con altri casi di sovradosaggio di memantina. I restanti 5 pazienti non hanno riportato effetti indesiderati.

I casi accidentali di sovradosaggio sono dovuti all'aver confuso le dosi di memantina erogate con il contagocce e quelle erogate con la nuova pompa dosatrice. Una singola pressione verso il basso della nuova pompa dosatrice (0,5 ml) eroga 5 mg di memantina.

I pazienti e le persone che si prendono cura di loro devono, quindi, essere informati del fatto che una pressione verso il basso della pompa dosatrice eroga 0,5 ml di soluzione, corrispondenti a 5 mg di memantina cloridrato e che la dose massima giornaliera è pari a 4 pressioni verso il basso della pompa dosatrice.

La conoscenza di questo potenziale rischio di errore nella somministrazione è particolarmente importante durante il periodo di transizione dall'uso del contagocce all'uso della pompa dosatrice. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ed il Foglio Illustrativo (FI) di memantina cloridrato soluzione orale con pompa dosatrice sarà aggiornato con un testo di spiegazione di questo rischio e con istruzioni più chiare sulle dosi/schema posologico.

La invitiamo a fare riferimento al RCP allegato per maggiori informazioni circa la pompa dosatrice (vedere allegato)

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici ed operatori sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Informazioni circa questa comunicazione

In caso di dubbi o di richiesta di ulteriori informazioni sull'utilizzo di Ebixa®, la preghiamo di contattare Lundbeck Italia S.p.A. al numero 335-1346269

Jens Peter Balling
Divisional Director,
Global Pharmacovigilance
H. Lundbeck A/S

Allegati

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo per il Paziente aggiornati

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 5 mg/erogazione, soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La terapia deve essere cominciata esclusivamente se la persona che assiste il paziente si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del prodotto medicinale al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le attuali linee guida.

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

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

Adulti:

Titolazione della dose

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

Prima settimana (giorno 1-7):

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

Seconda settimana (giorno 8-14):

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

Terza settimana (giorno 15-21):

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

Dalla quarta settimana in poi:

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

Dose di mantenimento

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

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

Bambini e adolescenti: L'uso di Ebixa non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di studi sulla sicurezza ed efficacia.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine (vedere paragrafo 5.2 "Eliminazione") richiedono un accurato controllo del paziente. Questi fattori includono drastici cambiamenti di alimentazione, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, o una eccessiva ingestione di soluzioni tampone

alcalinizzanti per lo stomaco (antiacidi). Anche il pH delle urine può aumentare a causa di acidosi tubulare renale (RTA) o gravi infezioni del tratto urinario da *Proteus*.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con Ebixa e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non note (non valutabili dai dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni	Sonnolenza
	Non comuni	Confusione
	Non comuni	Allucinazioni ¹
	Non note	Reazioni psicotiche ²
Alterazioni del sistema nervoso	Comuni	Vertigini
	Non comuni	Disturbi dell'andatura
	Molto rare	Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni	Stipsi
	Non comuni	Vomito
	Non note	Pancreatite ²

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Cefalea
	Non comuni	Fatica

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

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

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Potassio sorbato
Sorbitolo E420
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro scuro (classe idrolitica III) contenenti 50 ml, 100 ml o 10 x 50 ml di soluzione.

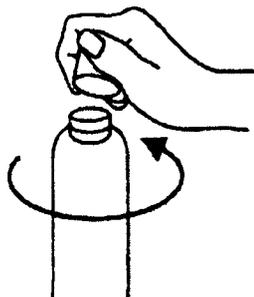
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

1.



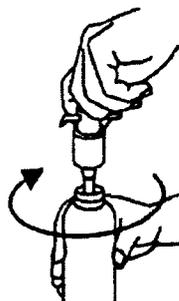
Montaggio della pompa dosatrice sul flacone:

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

2.



3.



Utilizzo della pompa per l'erogazione:

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

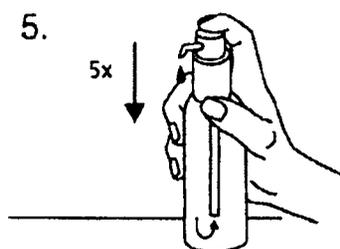
4.



La pompa dosatrice è allora pronta per l'uso.

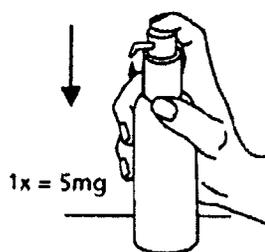
Preparazione della pompa dosatrice:

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



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

6.



Utilizzo corretto della pompa dosatrice:

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

7.



8.



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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/05/2002
Data dell'ultimo rinnovo: 15/05/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Ebixa 5 mg/erogazione, soluzione orale
Memantina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Ebixa e a che cosa serve
2. Prima di prendere Ebixa
3. Come prendere Ebixa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ebixa
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EBIXA E A CHE COSA SERVE

Come funziona Ebixa

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

Per che cosa si usa Ebixa

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

2. PRIMA DI PRENDERE EBIXA

Non prenda Ebixa

- se è allergico (ipersensibile) a memantina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Ebixa soluzione orale (vedere paragrafo 6).

Faccia particolare attenzione con Ebixa

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

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

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

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

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

Assunzione di Ebixa con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

In particolare, gli effetti dei seguenti medicinali potrebbero essere alterati da Ebixa e potrebbe essere necessario regolare il dosaggio:

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

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

Assunzione di Ebixa con cibi e bevande

Si rivolga al medico curante se ha modificato recentemente o intende modificare sostanzialmente il suo regime dietetico (ad esempio da una dieta normale ad una dieta strettamente vegetariana) o se soffre di acidosi tubulare renale (RTA, un eccesso di sostanze che formano acido nel sangue a causa di disfunzione renale (funzione renale insufficiente)) o infezioni gravi delle vie urinarie (la struttura che trasporta l'urina), in quanto il medico può dover regolare di conseguenza il dosaggio del farmaco.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Informi il medico in caso di gravidanza in corso o futura. Si sconsiglia l'impiego di memantina in gravidanza.

Le donne che assumono Ebixa non devono allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico curante la consiglierà circa l'opportunità di guidare o di utilizzare macchinari con la sua patologia. Inoltre, Ebixa può modificare la sua prontezza nel reagire, rendendo sconsigliabile la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Ebixa

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

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

3. COME PRENDERE EBIXA

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

Dosaggio

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

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

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

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

Dosaggio in pazienti con funzionalità renale ridotta

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

Somministrazione

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

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

Durata del trattamento

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

Se prende più Ebixa di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Ebixa

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

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

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

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

- Mal di testa, sonnolenza, stipsi, vertigini, sensazione di mancanza di fiato, ipertensione e ipersensibilità al farmaco.

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

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

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

- Convulsioni

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

- Infiammazione del pancreas, reazioni psicotiche.

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

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

5. COME CONSERVARE EBIXA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

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

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Ebixa

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

Gli eccipienti sono potassio sorbato, sorbitolo E420, acqua purificata.

Come si presenta Ebixa e contenuto della confezione

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

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

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

Belgique/België/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Avenue Molière 225
B-1050 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.
Avenue Molière 225
B-1050 Bruxelles/Brussel
Tél: +32 2 340 2828

България
Lundbeck Export A/S Representative Office
EXPO 2000
Vapzarov Blvd. 55
Sofia 1407
Tel: +359 2 962 4696

Magyarország
Lundbeck Hungaria Kft.
Montevideo utca 3/B
H-1037 Budapest
Tel: +36 1 4369980

Česká republika
Lundbeck Česká republika s.r.o.
Bozděchova 7
CZ-150 00 Praha 5
Tel: +420 225 275 600

Malta
H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Denmark
Tel: + 45 36301311

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Dalbergstrøget 5
DK-2630 Taastrup
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Karnapp 25
D-21079 Hamburg
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
DK-2500 Valby
Taani
Tel: + 45 36301311

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 64
GR-151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Av. Diagonal, 605, 9-1a
E-08028 Barcelona
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
37-45, quai du Président Roosevelt
F-92445 Issy-les-Moulineaux Cedex
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
7 Riverwalk
Citywest Business Campus
IRL-Dublin 24
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Ármúla 1
IS-108 Reykjavík
Tel: +354 414 7070

Nederland

Lundbeck B.V.
Herikerbergweg 100
NL-1101 CM Amsterdam
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Postboks 361
N-1326 Lysaker
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Dresdner Straße 82
A-1200 Wien
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
ul. Krzywickiego 34
PL-02-078 Warszawa
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Quinta da Fonte
Edifício D. João I – Piso 0 Ala A
P-2770-203 Paço d'Arcos
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Reprezentanta din Romania

Str. Ghiocei no.7A, sector 2
București, 020571 - RO
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Titova cesta 8
SI-2000 Maribor
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
SK-821 09 Bratislava 2
Tel: +421 2 5341 42 18

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Via G. Fara 35
I-20124 Milan
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Θεμ. Δέρβη-Φλωρίνης
STADYL BUILDING
CY-1066 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dānija
Tel: + 45 36301311

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Danija
Tel: + 45 36301311

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Itäinen Pitkätatu 4/Österlånggatan 4
FI-20520 Turku/Åbo
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Rundgången 30 B
Box 23
S-250 53 Helsingborg
Tel: +46 4225 4300

United Kingdom

Lundbeck Limited
Lundbeck House
Caldecotte Lake Business Park
Caldecotte
Milton Keynes MK7 8LG - UK
Tel: +44 1908 64 9966

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

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

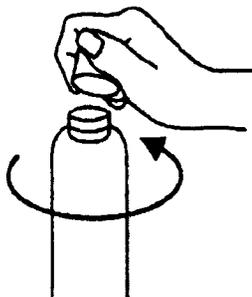
Istruzioni per il corretto utilizzo della pompa

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

Tolga il tappo a vite dal flacone:

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

1.



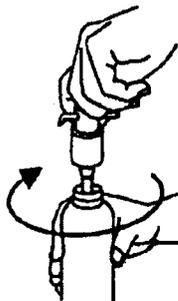
Montaggio della pompa dosatrice sul flacone:

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

2.



3.



Come funziona la pompa dosatrice:

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

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

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

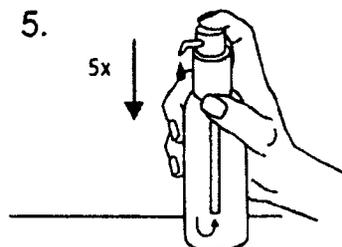
4.



Preparazione della pompa dosatrice:

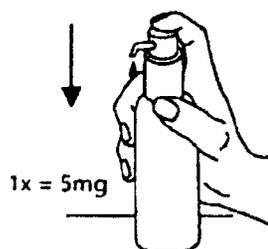
Quando si utilizza per la prima volta, la pompa dosatrice non eroga la corretta quantità di soluzione orale. Di conseguenza, la pompa deve essere preparata (attivata) premendo la testa della pompa dosatrice verso il basso completamente per cinque volte in sequenza (fig. 5).

5.



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

6.



Utilizzo corretto della pompa dosatrice:

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

7.



8.



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

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