

Date : 15 octobre 2010

Référence : 367/343/2010

Lettre d'information destinée aux professionnels de santé sur la survenue de cas de surdosage dus à des erreurs d'administration d'Ebixa® (chlorhydrate de mémantine) solution buvable

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), H. Lundbeck A/S souhaite vous apporter des éléments d'information sur les cas d'erreur d'administration avec la nouvelle pompe doseuse de la solution buvable de mémantine ayant été à l'origine de surdosages.

Résumé

- **Un nouveau système d'administration de la solution buvable de chlorhydrate de mémantine sous forme de pompe doseuse a été mis sur le marché en juin 2010. Ce système remplace le système compte-gouttes qui n'est plus distribué depuis cette date.**
- **Plusieurs cas d'erreur d'administration avec la nouvelle pompe doseuse de la solution buvable de mémantine ont entraîné des surdosages. Les erreurs médicamenteuses étaient liées à une confusion entre les doses dispensées par la nouvelle pompe doseuse et les doses dispensées par le compte-gouttes.**
- **Les professionnels de santé doivent être alertés sur les différences de doses et de schéma d'administration entre la pompe doseuse et le compte-gouttes.**
- **Le dosage de la mémantine délivrée avec la pompe doseuse est le suivant : une activation de la pompe doseuse délivre 0,5 ml de solution équivalant à 5 mg de mémantine. La dose maximale quotidienne est de 20 mg soit 4 pressions de la pompe doseuse.**
- **Nous vous recommandons d'être vigilants quant aux doses et au schéma d'administration de la mémantine, particulièrement pendant la période de transition entre le compte-gouttes et la nouvelle pompe doseuse. Nous vous demandons également d'avertir les patients et leurs aidants :**
 - **de l'existence d'une nouvelle pompe doseuse pour la mémantine et de leur fournir des informations sur l'utilisation de ce nouveau système d'administration et sur les nouvelles modalités d'administration ;**
 - **et de leur demander de lire attentivement la notice de la solution buvable de mémantine administrée avec une pompe doseuse.**

Informations complémentaires concernant la tolérance

Le chlorhydrate de mémantine est destiné au traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer depuis 2002 et est administré soit sous forme de comprimés, soit sous forme d'une solution buvable. La nouvelle pompe doseuse est commercialisée depuis le mois de juin 2010 pour simplifier l'administration de la solution buvable ; elle remplace le dispositif compte-gouttes jusqu'à présent utilisé. Le système compte-gouttes n'est plus distribué depuis juin 2010.

A la date du 9 août 2010, sept (7) cas d'erreur d'administration avec la pompe doseuse ont été rapportés. Aucun des cas n'a été associé à un décès. Un patient a été hospitalisé pour des raisons inconnues et s'est rétabli. Deux patients ont présenté un endormissement et une somnolence, ce qui est en accord avec les données relatives aux autres cas de surdosage survenus avec la mémantine et décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Aucun effet indésirable n'a été rapporté pour les cinq autres patients.

Les cas accidentels de surdosage sont dus à une confusion entre les doses de solution buvable de mémantine délivrées avec le compte-gouttes et les doses délivrées avec la nouvelle pompe doseuse. Avec la nouvelle pompe doseuse, une seule pression (0,5 ml) délivre 5 mg de mémantine.

Les patients et leurs aidants doivent ainsi être informés qu'une activation de la pompe délivre 0,5 ml correspondant à 5 mg de chlorhydrate de mémantine et que la dose maximale quotidienne est de 20 mg soit 4 pressions de la pompe doseuse.

La connaissance de ce risque potentiel d'erreur d'administration est particulièrement importante pendant cette période de transition entre l'utilisation du compte-gouttes et celle de la pompe doseuse. Le RCP et la notice de la solution buvable de chlorhydrate de mémantine administrée avec une pompe doseuse seront mis à jour pour clarifier le libellé sur ce risque et ajouter des instructions claires sur la dose et le schéma d'administration.

Veillez vous référer au RCP ci-joint pour des informations plus détaillées sur la pompe doseuse (voir annexe).

Notification des effets indésirables lors de l'utilisation d'Ebixa®

Tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'AFSSAPS : (<http://www.afssaps.fr>) ou dans le dictionnaire Vidal) ou directement à Lundbeck en contactant informed@lundbeck.com.

Demande d'informations

Pour toute question ou demande d'informations complémentaires sur l'utilisation d'Ebixa®, nous vous invitons à contacter notre service Pharmacovigilance et Information Médicale : 01 79 41 29 79 ou informed@lundbeck.com.

Anne-Sylvie BRUNEL
Pharmacien Responsable

Sylvia GONI
Directeur des Affaires Médicales

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebixa 5 mg/pression solution buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

La solution est transparente et incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

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

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur.

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

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

Adultes :

Progression posologique

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

Semaine 1 (jours 1-7) :

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

Semaine 2 (jours 8-14) :

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

Semaine 3 (jours 15-21) :

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

À partir de la semaine 4 :

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

Dose d'entretien

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

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

Enfants et adolescents : Ebixa ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

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

Insuffisance hépatique : chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant

l'utilisation de la mémantine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'administration d'Ebixa n'est pas recommandée chez ce type de patients.

4.3 CONTRE-INDICATIONS

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

4.4 MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

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

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

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

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

Excipients : la solution buvable contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

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

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

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

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

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

4.6 GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Pour la mémantine, aucune donnée clinique sur les grossesses exposées n'est disponible. Les études chez l'animal indiquent un potentiel de réduction du développement intra-utérin à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à l'exposition humaine (voir rubrique 5.3). Le risque demeure inconnu pour l'être humain. La mémantine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, sauf cas de nécessité absolue.

Il n'a pas été établi si la mémantine est excrétée dans le lait maternel humain mais, étant donné la lipophilie de la substance, le passage

est probable. Il est déconseillé aux femmes prenant de la mémantine d'allaiter.

4.7 EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

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

4.8 EFFETS INDÉSIRABLES

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

Les effets indésirables dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec Ebixa et depuis sa commercialisation. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

Infections et infestations	Peu fréquent	Infections fongiques
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité au médicament
Affections psychiatriques	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Confusion
	Peu fréquent	Hallucinations ¹
	Fréquence indéterminée	Réactions psychotiques ²
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Troubles de la marche
	Très rare	Convulsions
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse / thromboembolie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
	Peu fréquent	Vomissements
	Fréquence indéterminée	Pancréatite ²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Fatigue

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

² Cas isolés rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

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

4.9 SURDOSAGE

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

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MÉDICAMENTS ANTI-DÉMENCE, code ATC : N06DX01.

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

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

Etudes cliniques

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

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

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

5.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

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

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

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

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

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

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

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie : avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le LCR correspondent à la valeur k_i (k_i = constante d'inhibition) de la mémantine, soit 0,5 µmol dans le cortex frontal humain.

5.3 DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 LISTE DES EXCIPIENTS

Sorbate de potassium
Sorbitol E420
Eau purifiée

6.2 INCOMPATIBILITÉS

Sans objet.

6.3 DURÉE DE CONSERVATION

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

6.4 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver et transporter le flacon avec la pompe fixée uniquement en position verticale.

6.5 NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Flacons en verre marron (classe hydrolytique III) contenant 50 ml, 100 ml ou 10 x 50 ml de solution.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION

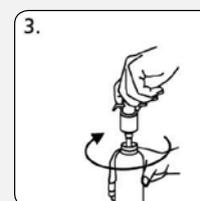
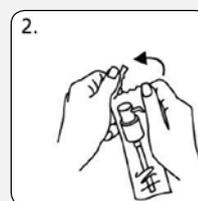
Pas d'exigences particulières.

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



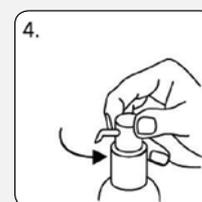
Mise en place de la pompe doseuse sur le flacon :

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



Utilisation de la pompe doseuse pour administration :

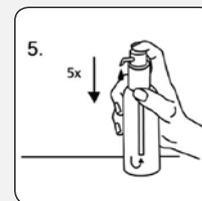
La tête de la pompe doseuse a deux positions et est facile à tourner soit dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (position déverrouillée) soit dans le sens des aiguilles d'une montre (position verrouillée). En position verrouillée, la tête de la pompe doseuse ne peut être actionnée vers le bas.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



La pompe doseuse est ainsi prête à l'emploi.

Préparation de la pompe doseuse :

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

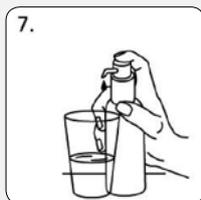


La solution ainsi délivrée doit être jetée. A la prochaine pression de la tête de la pompe doseuse vers le bas et de façon complète, la dose adéquate est dispensée (1 pression est équivalente à 0,5 ml de solution buvable et contient environ 5 mg de chlorhydrate de mémantine, la substance active, figure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



Utilisation correcte de la pompe doseuse :

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



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

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

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

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

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

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

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

Date de première autorisation : 15/05/2002
Date du dernier renouvellement : 15/05/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2010

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

Ebixa 5 mg/pression solution buvable

Chlorhydrate de mémantine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

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

➔ 1. QU'EST-CE QU'EBIXA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Comment Ebixa agit-il

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

Dans quel cas Ebixa est-il utilisé

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

➔ 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE EBIXA

Ne prenez jamais Ebixa

- si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans la solution buvable d'Ebixa (voir rubrique 6).

Faites attention avec Ebixa

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

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

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

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

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

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

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

- amantadine, kétamine, dextrométhorphan
- dantrolène, baclofène
- cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine
- hydrochlorothiazide (ou toute association contenant de l'hydrochlorothiazide)
- anticholinergiques (substances qui servent généralement à traiter les mouvements anormaux ou les spasmes intestinaux)

- anticonvulsivants (substances permettant d'empêcher et de traiter les convulsions)
- barbituriques (substances généralement utilisées pour induire le sommeil)
- agonistes dopaminergiques (substances telles que L-dopa et bromocriptine)
- neuroleptiques (substances utilisées pour le traitement des troubles mentaux)
- anticoagulants oraux

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

Aliments et boissons

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple) ou si vous souffrez d'une acidose tubulaire rénale (ATR, un excès de substances produisant des acides dans le sang en raison d'un dysfonctionnement rénal [fonction rénale réduite]) ou d'une infection sévère des voies urinaires (structures où circule l'urine), car il devra peut-être ajuster la posologie de votre médicament.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être. La prise de mémantine par la femme enceinte n'est pas recommandée. Il est déconseillé aux femmes prenant Ebixa d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

Informations importantes concernant certains composants d'Ebixa

Ce médicament contient du sorbitol. Si votre médecin vous a signalé que vous présentez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous conseillera.

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

➔ 3. COMMENT PRENDRE EBIXA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

Une pression délivre 5 mg de chlorhydrate de mémantine.

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

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

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

Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale

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

Administration

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

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

Durée du traitement

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Ebixa

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

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

➔ 4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

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

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

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

- Mal de tête, somnolence, constipation, vertiges, essoufflement, élévation de la tension artérielle et hypersensibilité au médicament

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

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

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

- Convulsions.

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

- Inflammation du pancréas et réactions psychotiques

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

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

➔ 5. COMMENT CONSERVER EBIXA

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

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

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

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

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

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

➔ 6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ebixa

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

Les autres composants sont sorbate de potassium, sorbitol E420 et eau purifiée.

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
DK-2500 Valby
Danemark.

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

Belgique/België/Belgien Lundbeck S.A./N.V. 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 Ottliavej 9 DK-2500 Valby Denmark Tel: + 45 36301311
Danmark Lundbeck Pharma A/S Dalbergstrøget 5 DK-2630 Taastrup Tlf: +45 4371 4270	Nederland Lundbeck B.V. Herikerbergweg 100 NL-1101 CM Amsterdam Tel: +31 20 697 1901
Deutschland Lundbeck GmbH Karnapp 25 D-21079 Hamburg Tel: +49 40 23649 0	Norge H. Lundbeck AS Postboks 361 N-1326 Lysaker Tlf: +47 91 300 800
Eesti H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 DK-2500 Valby Taani Tel: + 45 36301311	Österreich Lundbeck Austria GmbH Dresdner Straße 82 A-1200 Wien Tel: +43 1 331 070
Ελλάδα Lundbeck Hellas S.A. Λεωφόρος Κηφισίας 64 GR-151 25 Μαρούσι, Αθήνα Τηλ: +30 210 610 5036	Polska Lundbeck Poland Sp. z o. o. ul. Krzywickiego 34 PL-02-078 Warszawa Tel.: + 48 22 626 93 00
España Lundbeck España S.A. Av. Diagonal, 605, 9-1a E-08028 Barcelona Tel: +34 93 494 9620	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
France Lundbeck SAS 37-45, quai du Président Roosevelt F-92445 Issy-les-Moulineaux Cedex Tél: + 33 1 79 41 29 00	România Lundbeck Export A/S Reprezentanta din Romania Str. Ghiocei no.7A, sector 2 București, 020571 - RO Tel: +40 21319 88 26
Ireland Lundbeck (Ireland) Limited 7 Riverwalk Citywest Business Campus IRL - Dublin 24 Tel: +353 1 468 9800	Slovenija Lundbeck Pharma d.o.o. Titova cesta 8 SI-2000 Maribor Tel.: +386 2 229 4500
Ísland Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi Ármúla 1 IS-108 Reykjavík Tel: +354 414 7070	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	Suomi/Finland Oy H. Lundbeck Ab Itäinen Pitkätatu 4/Österlånggatan 4 FI-20520 Turku/Åbo Puh/Tel: +358 2 276 5000
Κύπρος Lundbeck Hellas A.E Θεμ. Δέρβη-Φλωρίνης STADYL BUILDING CY-1066 Λευκωσία Τηλ.: +357 22490305	Sverige H. Lundbeck AB Rundgängen 30 B Box 23 S-250 53 Helsingborg Tel: +46 4225 4300
Latvija H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 DK-2500 Valby Dānija Tel: + 45 36301311	United Kingdom Lundbeck Limited Lundbeck House Caldecotte Lake Business Park Caldecotte Milton Keynes MK7 8LG - UK Tel: +44 1908 64 9966
Lietuva H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 DK-2500 Valby Danija Tel: + 45 36301311	

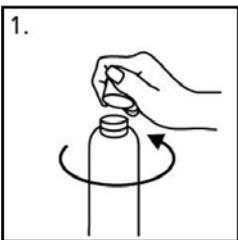
La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 10/2010

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

Instructions pour une bonne utilisation de la pompe doseuse

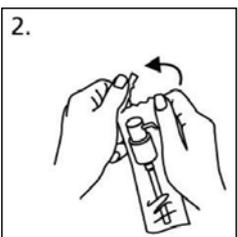
La solution ne doit pas être versée ou pompée directement dans la bouche à partir du flacon ou de la pompe. Mesurez la dose dans une cuillère ou dans un verre d'eau en utilisant la pompe.

Enlevez le bouchon à vis du flacon :

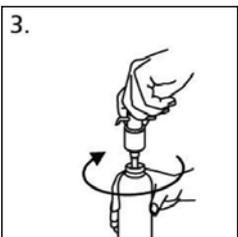


1. Tournez le bouchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, dévissez le complètement et jetez-le (figure 1).

Mise en place de la pompe doseuse sur le flacon :



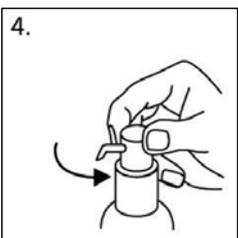
2. Retirez la pompe doseuse de son emballage plastique (figure 2) et placez-la dans la partie haute du flacon. Insérez le tube en plastique creux dans le flacon avec précaution. Maintenez la pompe doseuse avec l'encolure du flacon et vissez la pompe dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce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



Comment la pompe doseuse fonctionne :

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

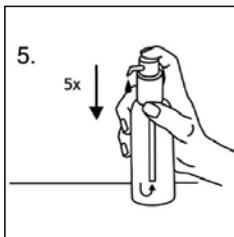
- soit dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour la déverrouiller,
- soit dans le sens des aiguilles d'une montre pour la verrouiller.



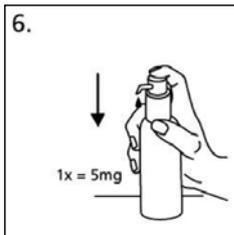
4. La tête de la pompe doseuse ne doit pas être actionnée vers le bas en position verrouillée. La solution ne peut être délivrée qu'en position déverrouillée. Pour déverrouiller la pompe doseuse, tournez la tête de la pompe doseuse dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle ne puisse plus être tournée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

Préparation de la pompe doseuse :

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



La solution ainsi délivrée doit être jetée.

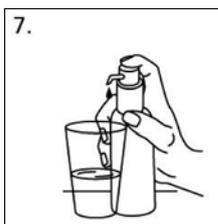


A la prochaine pression de la tête de la pompe doseuse vers le bas et de façon complète, la dose adéquate est dispensée (figure 6).

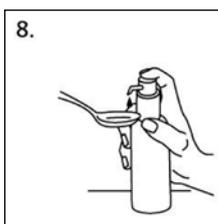
Utilisation correcte de la pompe doseuse :

Placez le flacon sur une surface plane et horizontale, par exemple sur une table, et ne l'utilisez qu'en position verticale.

Tenez un verre contenant un peu d'eau ou une cuillère sous le bec verseur et pressez la tête de la pompe doseuse d'un mouvement ferme, délicat et continu (pas trop lentement) vers le bas (figure 7, figure 8).



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



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